



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112019023246-0 B1

(22) Data do Depósito: 04/05/2018

(45) Data de Concessão: 14/11/2023

(54) Título: COMPOSTOS COMPREENDENDO UMA FRAÇÃO QUELANTE, MÉTODOS PARA PRODUÇÃO DOS MESMOS E USOS DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07C 229/16; C07F 19/00; C07F 7/10.

(30) Prioridade Unionista: 05/05/2017 US 62/502,260.

(73) Titular(es): CENTRE FOR PROBE DEVELOPMENT AND COMMERCIALIZATION.

(72) Inventor(es): ERIC STEVEN BURAK; STUART JAMES MAHONEY; RYAN WAYNE SIMMS; JOHN FITZMAURICE VALLIANT; ALLA DARWISH.

(86) Pedido PCT: PCT US2018031228 de 04/05/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/204869 de 08/11/2018

(85) Data do Início da Fase Nacional: 05/11/2019

(57) Resumo: COMPOSTOS COMPREENDENDO UMA FRAÇÃO QUELANTE, MÉTODOS PARA PRODUÇÃO DOS MESMOS E USOS DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a conjugados incluindo uma fração quelante de um complexo metálico do mesmo e uma fração terapêutica ou de direcionamento, métodos para produção dos mesmos, e usos dos mesmos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:
**"COMPOSTOS COMPREENDENDO UMA FRAÇÃO QUELANTE, MÉTODOS PARA
PRODUÇÃO DOS MESMOS E USOS DOS MESMOS"**

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] O presente pedido reivindica prioridade e o benefício do Pedido de Patente Provisório dos EUA No. 62/502.260, intitulado "MELHORIAS FARMACOCINÉTICAS DE QUELATOS BIFUNCIONAIS E USOS DOS MESMOS" e depositado em 5 de maio de 2017, cujo conteúdo inteiro é aqui incorporado por referência para todos os fins.

ANTECEDENTES

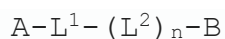
[002] As frações de direcionamento radiomarcadas, ou radioconjugadas, são tipicamente preparadas usando um quelante bifuncional para anexar um radiomarcador a uma molécula biológica enquanto mantém a afinidade direcionada. Quelatos bifuncionais estruturalmente podem conter um quelato, um ligante e um grupo de reticulação ou fração de direcionamento. Modificando a região ligante do quelato bifuncional, podem ser obtidas vantagens farmacocinéticas que podem aumentar a excreção da radioatividade.

SUMARIO DA INVENÇÃO

[003] A presente invenção é direcionada a ligantes que aumentam a excreção de uma fração quelante, ou um complexo metálico da mesma, quando conjugados com uma fração

terapêutica, uma fração de direcionamento ou um grupo de reticulação.

[004] Por conseguinte, em um primeiro aspecto, a invenção apresenta um composto tendo a estrutura:



Fórmula I

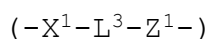
em que A é uma fração quelante ou um complexo metálico da mesma;

L^1 é C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído, C_1-C_6 heteroalquil substituído, aril ou heteroaril substituído;

B é uma fração terapêutica, uma fração de direcionamento ou grupo de reticulação, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos;

n é 1-5;

cada L^2 , independentemente, tem a estrutura:



Fórmula II

[005] em que X^1 é $C=O(NR^1)$, $C=S(NR^1)$, $OC=O(NR^1)$, $NR^1C=O(O)$, $NR^1C=O(NR^1)$, $-CH_2PhC=O(NR^1)$, $-CH_2Ph(NH)C=S(NR^1)$, O, NR^1 e R^1 é H ou C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído ou C_1-C_6 heteroalquil opcionalmente substituído, aril ou heteroaril substituído; L^3 é C_1-C_{50} alquil opcionalmente substituído ou C_1-C_{50} heteroalquil opcionalmente substituído ou C_5-C_{20} polietileno glicol; Z^1 é CH_2 , $C=O$, $C=S$, $OC=O$, $NR^1C=O$,

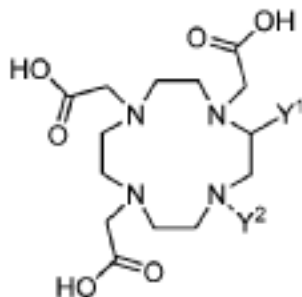
NR¹ e R¹ é um hidrogênio ou C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, pirrolidina-2,5-diona.

[006] Em algumas modalidades, a fração quelante é DOTA (ácido 1, 4,7,10-tetraazaciclododecano-1, 4,7,10-tetraacético), DOTMA (1R, 4R, 7R, 10R) - α , α' , α'' ácido, α''' -tetrametil-1, 4,7,10-tetraazaciclododecano-1, 4,7,10-tetraacético, DOTAM (1, 4,7,10-tetraquis(carbamoilmetil)-1, 4,7,10-tetraazaciclododecano), DOTPA (ácido 4,7,5-tetraazaciclododecano-1, 4,7,10-tetrapropiônico), ácido D03AM-acético (2-(4,7,10-tris (2-amino Ácido -2-oxoetil)-1, 4,7, 10-tetraazaciclododecan-1-il) acético), anidrido DOTA-GA (2, 2', 2''-(10-(2,6-dioxotetra-hidro-2H-pirano)Ácido-3-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético, DOTP (1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetra(metileno ácido fosfônico)), DOTMP (1,4,6,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetrametileno ácido fosfônico, DOTA-4AMP (1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraquis (ácido acetamido-metilenofosfônico), CB-TE2A (1, 4,8, 1-ácido tetraazabíciclo [6.6.2] hexadecano-4,11 -diacético), NOTA (1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-triace ácido tic), NOTP (1, 4,7-triazaciclononano-1, 4,7-tri (ácido metileno fosfônico), TETPA (1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,4,8,11-tetrapropiônico ácido), TETA (1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecano-1,4,8,1-ácido tetra-acético), HEHA (1,4,7,10,13,16-hexaazaciclo-

hexadecano-1,4,7,10,13,16 ácido 6-hexaacético), PEPA (1, 4, 7, 10, 13-pentaazaciclopentadecano-N, N', N'', N''', N''''- ácido pentacético), H₄Octapa Ácido (N, N'-bis(6-carboxi-2-piridilmetil)-etilenodiamina-N, N'-diacético), H₂Dedpa (1, 2-[[6-(carboxi)-piridin-2-il]-metilamino]etano), H₆fospa (N, N'-(metile-nofosfonato)-N, N'-[6-(metoxicarbonil)piridin-2-il]-metil-1,2-diaminoetano), TTHA (trietilenotetramina-N, N, N', N'', N''', N''''-ácido hexaacético), D02P(ácido tetraazaciclododecano dimetanofosfônico), HP-D03A(ácido hidroxipropiltiltazazaciclododecanetriacético), EDTA (ácido etilenodiaminotetracético), ácido desferoxacético, DTPA) BMA (ácido dietilenotriaminopentaacético-bismetilamida), HOPO (hidroxipiridinonas octadentadas) ou porfirina.

[007] A pessoa versada na técnica entenderá que o uso de frações quelantes na prática da invenção não se limita às construções específicas aqui divulgadas, mas pode incluir outras frações quelantes conhecidas.

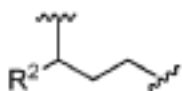
[008] Em algumas modalidades, a fração quelante tem a estrutura:



em que Y^1 é $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{L}^2)_n\text{-B}$, $\text{C}=\text{O}(\text{L}^2)_n\text{-B}$ ou $\text{C}=\text{S}(\text{L}^2)_n\text{-B}$ e Y^2 é $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

em que Y^1 é H, Y^2 é $\text{L}^1\text{-}(\text{L}^2)_n\text{-B}$

[009] Em algumas modalidades, L1 tem a estrutura:



Fórmula III

em que R^2 é hidrogênio opcionalmente substituído ou $-\text{CO}_2\text{H}$

[0010] Em algumas modalidades, o metal pode ser selecionado entre Bi, Pb, Y, Mn, Cr, Fe, Co, Zn, Ni, Tc, In, Ga, Cu, Re, Sm, um lantanídeo ou um actinídeo, para uso como agentes de imagem ou terapêuticos. Exemplos específicos de radionuclídeos adequados para complexar um composto de fórmula (I) incluem ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{117m}Sn , ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{199}Au , ^{201}Tl , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{225}Ac e ^{227}Th .

[0011] Em algumas modalidades, B é uma fração terapêutica ou fração de direcionamento.

[0012] Em algumas modalidades, a fração terapêutica ou fração de direcionamento é um anticorpo, um fragmento de ligação a antígeno do mesmo ou outra proteína de direcionamento, como nanocorpos, organismos e sequências de consenso dos domínios da fibronectina tipo III.

[0013] Em algumas modalidades, o anticorpo, ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo, liga-se especificamente ao receptor de fator de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF-1R).

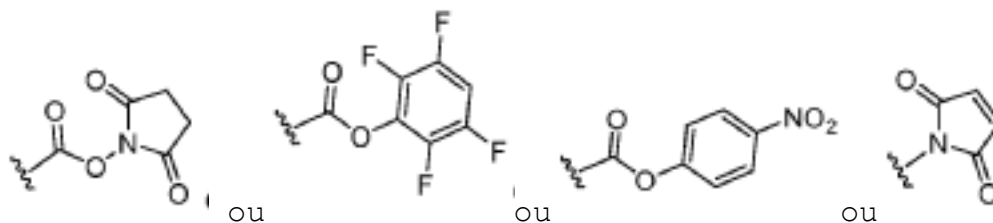
[0014] Em algumas modalidades, o grupo de reticulação é um grupo de reticulação reativo a amino, reativo a metionina, um grupo de reticulação reativo a tiol ou uma sequência de acoplamento mediada por sortase.

[0015] Em algumas modalidades, o grupo de reticulação amino reativo, reativo à metionina ou reativo ao tiol compreende um éster ativado, como um éster de hidroxissuccinimida, N-hidroxissulfossuccinimida, éster 2,3,5,6-tetrafluorofenol, éster 4-nitrofenol ou um imidato, anidrido, tiol, dissulfeto, maleimida, azida, alquino, alquino estirado, alqueno estirado, halogênio, sulfonato, haloacetil, amina, hidrazida, diazirina, fosfina, tetrazina, isotiocianato ou oxaziridina.

[0016] Em algumas modalidades, a sequência de reconhecimento de sortase pode compreender uma sequência terminal de glicina-glicina-glicina (GGG) e/ou LPTXG, em que X é qualquer aminoácido.

[0017] A pessoa versada na técnica entenderá que o uso de grupos de reticulação na prática da invenção não está limitado às construções específicas aqui divulgadas, mas pode incluir outros grupos de reticulação conhecidos.

[0018] Em algumas modalidades, o grupo de reticulação é selecionado do grupo que consiste em:



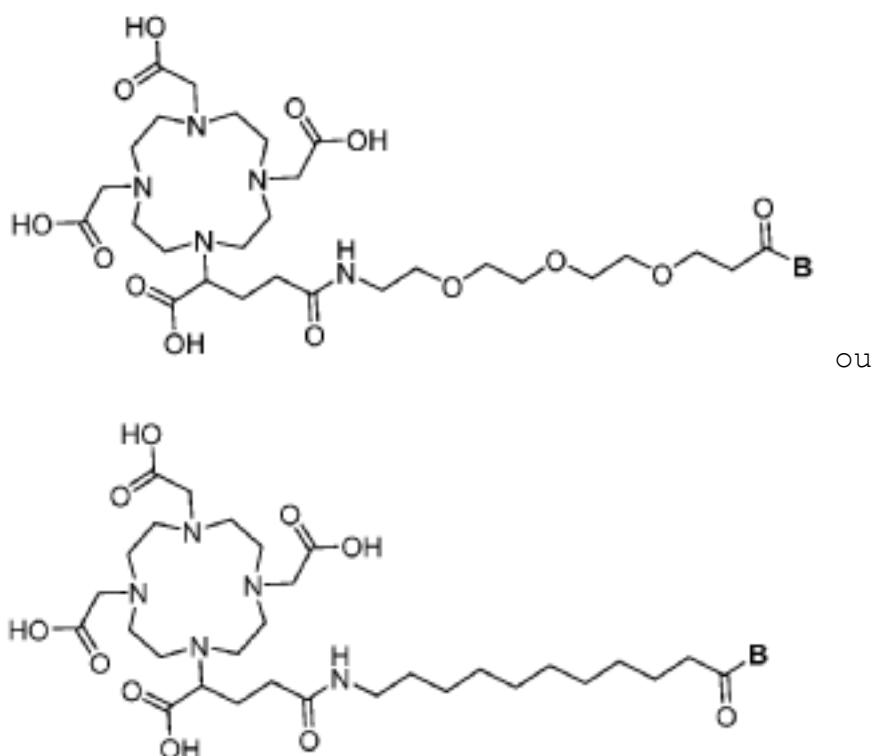
[0019] Em algumas modalidades, Y^1 é H.

[0020] Em algumas modalidades, X^1 é $C=O(NR^1)$ e R^1 é H.

[0021] Em algumas modalidades, Z^1 é $-CH^2$.

[0022] Em algumas modalidades, L^2 tem um valor n de 1.

[0023] Em algumas modalidades, o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:



[0024] Em algumas modalidades, o metal é um radionuclídeo.

[0025] Em algumas modalidades, o radionuclídeo é de ^{111}po .

[0026] Em algumas modalidades, o radionuclídeo é ^{68}Ga .

[0027] Em algumas modalidades, o radionuclídeo é ^{86}Y .

[0028] Em algumas modalidades, o metal é um radionuclídeo emissor de beta.

[0029] Em algumas modalidades, o radionuclídeo é ^{67}Cu , ^{177}Lu ou ^{90}Y .

[0030] Em algumas modalidades, o metal é um radionuclídeo emissor de alfa.

[0031] Em algumas modalidades, o radionuclídeo é ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{227}Th ou a progênie (isótopos filha).

[0032] Em outro aspecto, a invenção apresenta uma composição farmacêutica incluindo qualquer um dos compostos anteriores e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0033] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de planejamento de tratamento de radiação e/ou tratamento de radiação, o método compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade de qualquer um dos compostos anteriores ou composições farmacêuticas.

[0034] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método para detectar e/ou tratar o câncer, incluindo o método de administrar a um indivíduo em necessidade uma primeira dose de qualquer um dos compostos ou composições farmacêuticas anteriores em uma quantidade eficaz para o planejamento do

tratamento por radiação, seguido por administrar doses subsequentes de qualquer um dos compostos anteriores ou composições farmacêuticas em uma quantidade terapêuticamente eficaz.

[0035] Em algumas modalidades, o composto ou composição administrado na primeira dose e o composto ou composição administrado na segunda dose são os mesmos.

[0036] Em algumas modalidades, o composto ou composição administrado na primeira dose e o composto ou composição administrado na segunda dose são diferentes.

[0037] Em algumas modalidades, o câncer é um tumor sólido ou câncer hematológico (líquido).

[0038] Em algumas modalidades, o câncer de tumor sólido é câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pâncreas, câncer de cabeça e pescoço, câncer de próstata, câncer colorretal, sarcoma, carcinoma adrenocortical, câncer neuroendócrino, Sarcoma de Ewing, múltiplos mieloma ou leucemia mieloide aguda.

[0039] Em algumas modalidades, os métodos anteriores incluem ainda a administração de um agente anti-proliferativo, sensibilizador à radiação ou um agente imunorregulador ou imunomodulador.

[0040] Em algumas modalidades, qualquer um dos compostos ou composições anteriores e um agente anti-proliferativo ou

sensibilizador à radiação são administrados dentro de 28 dias (por exemplo, dentro de 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1 dia (s)) entre si.

[0041] Em algumas modalidades, qualquer um dos compostos ou composições descritos acima e um agente imunorregulador ou imunomodulador são administrados dentro de 90 dias (por exemplo, dentro de 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 ou 1 dia (s)) entre si.

[0042] Em outro aspecto, a invenção apresenta um método para fazer um radioconjugado (por exemplo, qualquer um dos radioconjugados aqui descritos). O método inclui as etapas de (a) conjugação de um quelato bifuncional a uma molécula biológica, (b) purificação do conjugado produzido pela etapa (a) e (c) quelação de um ou mais radionuclídeos (por exemplo, um ou mais radionuclídeos Ac-225)) com o conjugado purificado da etapa (b) a uma temperatura inferior a 35°C (por exemplo, 20 a 25°C) para produzir um radioconjugado (por exemplo, um radioconjugado de actínio).

[0043] Em algumas modalidades, o radioconjugado é um radioimunoconjugado (por exemplo, qualquer um dos radioimunoconjugados aqui descritos).

[0044] Em algumas modalidades, o pH da mistura de reação da etapa de conjugação (a) é menor que 6.4 (por exemplo, 6.3, 6.2, 6.1, 6.0, 5.9 ou 5.8 ou menos).

[0045] Em algumas modalidades, o pH da mistura de reação da etapa de conjugação (c) é inferior a 5.5 (por exemplo, 5.4, 5.3, 5.2, 5.1 ou 5.0 ou menos) ou superior a 7.0 (por exemplo, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5 ou mais).

[0046] Em algumas modalidades, a temperatura da mistura de reação da etapa de conjugação (c) é de 20 a 34°C (por exemplo, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C ou 34°C).

Termos químicos:

[0047] O termo "acil", como usados aqui, representa um hidrogênio ou um grupo alquil (por exemplo, um grupo haloalquil), conforme aqui definido, que é anexado ao grupo molecular parental através de um grupo carbonila, como aqui definido, e é exemplificado por fórmula (isto é, um grupo carboxialdeído), acetil, trifluoroacetil, propionil, butanoil e similares. Grupos acil não substituídos exemplares incluem de 1 a 7, de 1 a 11 ou de 1 a 21 carbonos. Em algumas modalidades, o grupo alquil é ainda substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes, como aqui descrito.

[0048] O termo "alquil", como aqui utilizado, inclui grupos saturados de cadeia linear e cadeia ramificada de 1 a 20 carbonos (por exemplo, de 1 a 10 ou de 1 a 6), a menos que especificado de outra forma. Os grupos alquil são exemplificados por metil, etil, n- e isopropil, n-, sec-, iso- e terc-butil, neopentil e similares, e podem ser

opcionalmente substituídos por um, dois, três ou, em no caso de grupos alquil de dois carbonos ou mais, quatro substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste em: (1) C₁₋₆ alcoxi; (2) C₁₋₆ alquilsulfinil; (3) amino, como aqui definido (por exemplo, amino não substituído (ou seja, -NH₂) ou um amino substituído (ou seja, -N(R^{N1})₂, em que R^{N1} é como definido para amino); (4) C₆₋₁₀-Alcoxi-C₁₋₆ aril; (5) azido; (6) halo; (7) (C₂₋₉ heterociclil)oxi; (8) hidroxil, opcionalmente substituído por um grupo protetor de O; (9) nitro; (10) oxo (por exemplo, carboxialdeído ou acil); (11) C₁₋₇ espirociclil; (12) tioalcoxi; (13) tiol; (14) -CO₂R^A, opcionalmente substituído por um grupo protetor de O e onde R^A é selecionado a partir do grupo que consiste em (a) C₁₋₂₀ alquilo (por exemplo, C₁₋₆ alquil), (b) C₂₋₂₀ alquenil (por exemplo, C₂₋₆ alquenil), (c) C₆₋₁₀ aril, (d) hidrogênio, (e) C₁₋₆ alquil-C₆₋₁₀ aril, (f) amino-C₁₋₂₀ alquil, (g) polietileno glicol de -(CH²)_{s2}(OCH²CH²)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', em que s₁ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s₂ e s₃, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, ou de 1 a 10), e R' é H ou C₁₋₂₀ alquil, e (h) amino-polietileno glicol de -NR^{N1}(CH²)_{s2}(CH²CH²O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, em que s₁ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s₂ e s₃, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a

6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e cada RN1 é, independentemente, hidrogênio ou C₁₋₆ alquil opcionalmente substituído; (15) -C(O)NR^{B'}R^{C'}, onde cada um de R^{B'} e R^{C'} é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) C₁₋₆ alquil, (c) C₆₋₁₀ aril e (d) C₁₋₆alquil-C₆₋₁₀ aril; (16) -SO₂R^{D'}, em que R^{D'} é selecionado do grupo que consiste em (a) C₁₋₆ alquil, (b) C₆₋₁₀ aril, (c) C₁₋₆ alquil-C₆₋₁₀ aril, e (d) hidroxil; (17) -SO₂NR^ER^F, em que cada um de R^E e R^F é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) C₁₋₆ alquil, (c) C₆₋₁₀ aril e (d) C₁₋₆ alc-C₆₋₁₀ aril; (18) -C(O)R^{G'}, em que R^{G'} é selecionado do grupo que consiste em (a) C₁₋₂₀ alquil (por exemplo, C₁₋₆ alquil), (b) C₂₋₂₀ alquênil (por exemplo, C₂₋₆ alquênil), (c) C₆₋₁₀ aril, (d) hidrogênio, (e) C₁₋₆alc-C₆₋₁₀ aril, (f) amino-C₁₋₂₀ alquil, (g) polietileno glicol de -(CH₂)_{s2}(OCH²CH²)_{s1}(CH²)_{s3}OR', em que s1 é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s2 e s3, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e R' é H ou C₁₋₂₀ alquil e (h) amino-polietileno glicol de -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, em que s1 é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s2 e s3, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou

C_{1-6} alquil opcionalmente substituído; (19) $-NR^H C(O)R^{I'}$, em que RH é selecionado do grupo que consiste em (a1) hidrogênio e (b1) C_{1-6} alquil, e R1 é selecionado do grupo que consiste em (a2) C_{1-20} alquil (por exemplo, C_{1-6} alquil), (b2) C_{2-20} alquenil (por exemplo, C_{2-6} alquenil), (c2) C_{6-10} aril, (d2) hidrogênio, (e2) C_{1-6} alk- C_{6-10} aril, (f2) amino- C_{1-20} alquil, (g2) polietileno glicol de $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, em que s1 é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s2 e s3, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e R' é H ou C_{1-20} alquil, e (h2) amino-polietileno glicol de $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, em que s1 é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s2 e s3, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou C_{1-6} alquil opcionalmente substituído; (20) $-NR^J C(O)OR^K$, em que R^J é selecionado a partir do grupo que consiste em (a1) hidrogênio e (b1) C_{1-6} alquil, e R^K é selecionado a partir do grupo que consiste em (a2) alquil C_{1-20} (por exemplo, C_{1-6} alquil), (b2) C_{2-20} alquenil (por exemplo, C_{2-6} alquenil), (c2) C_{6-10} aril, (d2) hidrogênio, (e2) C_{1-6} alk- C_{6-10} aril, (f2) amino- C_{1-20} alquil, (g2) polietileno glicol de $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, em que s1 é um número inteiro de

1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s_2 e s_3 , independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e R 'é H ou C1-20 alquil e (h2) amino-poli-etileno glicol de $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, em que s_1 é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s_2 e s_3 , independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou C1-6 alquil opcionalmente substituído; e (21) amidina. Em algumas modalidades, cada um desses grupos pode ser ainda mais substituído como aqui descrito. Por exemplo, o grupo alquilenos de um alquilaril C pode ser adicionalmente substituído por um grupo oxo para fornecer o respectivo substituinte ariloil.

[0049] O termo "alquilenos" e o prefixo "alk-", conforme usados aqui, representam um grupo hidrocarboneto divalente saturado derivado de um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada pela remoção de dois átomos de hidrogênio e é exemplificado por metileno, etileno, isopropileno e similar. O termo "Cx-y alquilenos" e o prefixo "Cx-y alk-" representam grupos alquilenos com entre x e y carbonos. Valores exemplares para x são 1, 2, 3, 4, 5 e 6, e valores exemplares para y são 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 ou 20 (por exemplo, C₁₋₆, C₁₋₁₀, C₂₋₂₀, C₂₋₆, C₂₋

10 ou C₂₋₂₀ alquilenos). Em algumas modalidades, o alquilenos pode ser ainda substituído com 1, 2, 3 ou 4 grupos substituintes, como aqui definido, para um grupo alquil.

[0050] O termo "alquenil", como usados aqui, representa grupos monovalentes de cadeia linear ou ramificada de, a menos que especificado de outra forma, de 2 a 20 carbonos (por exemplo, de 2 a 6 ou de 2 a 10 carbonos) contendo um ou mais carbonos duplos de carbono é exemplificado por etenil, 1-propenil, 2-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-butil, 2-butenil e semelhantes. Os alquenos incluem ambos os isômeros cis e trans. Grupos alquenil podem ser opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 grupos substituintes que são selecionados, independentemente, entre amino, aril, cicloalquil ou heterociclil (por exemplo, heteroaril), conforme aqui definido, ou qualquer um dos grupos substituintes alquil exemplares aqui descrito.

[0051] O termo "alquinil", como usados aqui, representa grupos monovalentes de cadeia linear ou ramificada de 2 a 20 átomos de carbono (por exemplo, de 2 a 4, de 2 a 6 ou de 2 a 10 carbonos) contendo uma ligação tripla carbono-carbono e é exemplificado por etinil, 1-propinil e similares. Grupos alquinil podem ser opcionalmente substituídos por 1, 2, 3 ou 4 grupos substituintes que são selecionados, independentemente, a partir de aril, cicloalquil ou heterociclil (por exemplo, heteroaril), conforme aqui

definido, ou qualquer um dos grupos substituintes alquil exemplares aqui descritos.

[0052] O termo "amino", conforme usados aqui, representa $-N(R^{N1})_2$, em que cada R^{N1} é, independentemente, H, OH, NO_2 , $N(R^{N2})_2$, SO_2OR^{N2} , SO_2R^{N2} , SOR^{N2} , um grupo N protetor, alquil, alquenil, alquinil, alcoxi, aril, alcaril, cicloalquil, alcocicloalquil, carboxialquil (por exemplo, opcionalmente substituído por um grupo de proteção O, como grupos arilalcoxicarbonil opcionalmente substituídos ou qualquer um aqui descrito), sulfoalquil, acil (por exemplo, acetil, trifluoroacetil, ou outros aqui descritos), alcocarbonilalquil (por exemplo, opcionalmente substituído com um grupo de proteção O, como grupos arilalcoxicarbonil opcionalmente substituídos ou qualquer um deles descrito aqui), heterociclil (por exemplo, heteroaril) ou alcoheterociclil (por exemplo, alcooaril), em que cada um desses grupos R^{N1} recitados podem ser opcionalmente substituídos, como aqui definido para cada grupo; ou duas R^{N1} combina para formar um heterociclil ou um grupo N-protetor, e em que cada R^{N2} é, independentemente, H, alquil ou aril. Os grupos amino da invenção podem ser um amino não substituído (isto é, $-NH_2$) ou um amino substituído (isto é, $-N(R^{N1})_2$). Em uma modalidade preferencial, amino é $-NH_2$ ou $-NHR^{N1}$, em que R^{N1} é, independentemente, OH, NO_2 , NH_2 , NR^{N2}_2 , SO_2OR^{N2} , SO_2R^{N2} , SOR^{N2} , alquil, carboxialquil, sulfoalquil,

acil (por exemplo, acetil, trifluoroacetil ou outros descritos aqui) alcoxicarbonilalquil (por exemplo, t-butoxicarbonilalquil) ou aril, e cada R^{N2} pode ser H, C_{1-20} alquil (por exemplo, C_{1-6} alquil) ou C_{6-10} aril.

[0053] O termo "aminoácido", como descrito aqui, refere-se a uma molécula com uma cadeia lateral, um grupo amino e um grupo ácido (por exemplo, um grupo carboxi de $-CO_2H$ ou um grupo sulfo de $-SO_3H$), em que o aminoácido está ligado ao grupo molecular parental pela cadeia lateral, grupo amino ou grupo ácido (por exemplo, a cadeia lateral). Em algumas modalidades, o aminoácido é anexado ao grupo molecular parental por um grupo carbonil, em que a cadeia lateral ou grupo amino é anexada ao grupo carbonil. As cadeias laterais exemplificativas incluem um alquil, aril, heterociclil opcionalmente substituído, alcaril, alquilarociclil, aminoalquil, carbamoilalquil e carboxialquil opcionalmente substituído. Exemplos de aminoácidos incluem alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, hidroxinorvalina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, norvalina, ornitina, fenilalanina, prolina, pirrolisina, selenocisteína, selenocisteína, selenocisteína, selenocisteína, selenocisteína e selenocisteína. treonina, triptofano, tirosina e valina. Grupos aminoácidos podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três ou, no caso de

grupos aminoácidos com dois carbonos ou mais, quatro substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste em: (1) C₁₋₆ alcoxi; (2) C₁₋₆ alquilsulfinilo; (3) amino, como aqui definido (por exemplo, amino não substituído (ou seja, -NH₂) ou um amino substituído (ou seja, -N(R^{N1})₂, em que R^{N1} é como definido para amino); (4) C₆₋₁₀ aril- C₁₋₆ Alcoxi; (5) azido; (6) halo; (7) (C₂₋₉ heterociclil)oxi; (8) hidroxil; (9) nitro; (10) oxo (por exemplo, carboxialdeído ou acil); (11) C₁₋₇ Espirociclil; (12) tioalcoxi; (13) tiol; (14) -CO₂R^{A'}, em que R^{A'} é selecionado do grupo que consiste em (a) C₁₋₂₀ alquil (por exemplo, C₁₋₆ alquil), (b) C₂₋₂₀ alquenil (por exemplo, C₂₋₆ alquenil), (c) C₆₋₁₀ aril, (d) hidrogênio, (e) C₁₋₆ alquil-C₆₋₁₀ aril, (f) amino- C₁₋₂₀ alquil, (g) polietileno glicol de -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', em que s₁ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s₂ e s₃, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10) e R' é H ou C₁₋₂₀ alquil e (h) amino-polietileno glicol de -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, em que s₁ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s₂ e s₃, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou C₁₋₆ alquil opcionalmente substituído; (15) -C(O)NR^BR^{C'}, em que

cada um de $R^{B'}$ e $R^{C'}$ é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) C_{1-6} alquil, (c) C_{6-10} arilo e (d) C_{1-6} alquil- C_{6-10} arilo; (16) $-SO_2R^{D'}$, em que $R^{D'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a) C_{1-6} alquil, (b) C_{6-10} aril, (c) C_{1-6} alquil- C_{6-10} aril e (d) hidroxil; (17) $-SO_2NR^E R^F$, em que cada um de R^E e R^F é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) C_{1-6} alquil, (c) C_{6-10} aril e (d) C_{1-6} alc- C_{6-10} aril; (18) $-C(O)R^{G'}$, em que $R^{G'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a) C_{1-20} alquil (por exemplo, C_{1-6} alquil), (b) C_{2-20} alquenil (por exemplo, C_{2-6} alquenil), (c) C_{6-10} aril, (d) hidrogênio, (e) C_{1-6} alquil- C_{6-10} aril, (f) amino- C_{1-20} alquil, (g) polietileno glicol de $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, , de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e R' é H ou C_{1-20} alquil, e (h) amino-polietileno glicol de $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou C_{1-6} alquil opcionalmente substituído; (19) $-NR^H C(O)R^I$, em que R^H é selecionado a partir do grupo que consiste em (a1) hidrogênio e (b1) C_{1-6} alquil, e R^I é

selecionado a partir do grupo que consiste em (a2) C₁₋₂₀ alquil (por exemplo, C₁₋₆ alquil), (b2) C₂₋₂₀ alquenil (por exemplo, C₂₋₆ alquenil), (c2) C₆₋₁₀ aril, (d2) hidrogênio, (e2) C₁₋₆ alk-C₆₋₁₀ aril, (f2) amino-C₁₋₂₀ alquil, (g2) polietileno glicol de $-(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{OR}'$, em que s₁ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s₂ e s₃, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e R' é H ou C₁₋₂₀ alquil, e (h2) amino-polietileno glicol de $-\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{NR}^{\text{N}1}$ em que s₁ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s₂ e s₃, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou C₁₋₆ alquil opcionalmente substituído; (20) -NR^JC(O)OR^K', em que R^J' é selecionado a partir do grupo que consiste em (a1) hidrogênio e (b1) C₁₋₆ alquil, e R^K' é selecionado a partir do grupo que consiste em (a2) C₁₋₂₀ alquil (por exemplo, C₁₋₆ alquil), (b2) C₂₋₂₀ alquenil (por exemplo, C₂₋₆ alquenil), (c2) C₆₋₁₀ aril, (d2) hidrogênio, (e2) C₁₋₆ alk-C₆₋₁₀ aril, (f2) amino-C₁₋₂₀ alquil, (g2) polietileno glicol de $-(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{OR}'$, em que s₁ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s₂ e s₃, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou

de 1 a 10) e R' é H ou C₁₋₂₀ alquil e (h2) amino-poli-etileno glicol de -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, em que s1 é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s2 e s3, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou C₁₋₆ alquil opcionalmente substituído; e (21) amidina. Em algumas modalidades, cada um desses grupos pode ser ainda mais substituído como aqui descrito.

[0054] O termo "aril", como aqui utilizado, representa um sistema de anel carbocíclico mono-, bicíclico ou multicíclico com um ou dois anéis aromáticos e é exemplificado por fenil, naftil, 1, 2-di-hidronaftil, 1, 2,3,4-tetra-hidronaftil, antracenil, fenantrenil, fluorenil, indanil, indenil e similares, e podem ser opcionalmente substituídos por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: (1) C₁₋₇ acil (por exemplo carboxialdeído); (2) C₁₋₂₀ alquil (por exemplo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alquil sulfinil-C₁₋₆ alquil, amino-C₁₋₆ alquil, azido-C₁₋₆ alquil, (carboxialdeído) -C₁₋₆ alquil, halo-C₁₋₆ alquil (por exemplo, perfluoroalquil), hidroxil-C₁₋₆ alquil, nitro-C₁₋₆ alquil ou C₁₋₆ tioalcoxi-alquil C₁₋₆ alquil); (3) C₁₋₂₀ alcoxi (por exemplo, C₁₋₆ alcoxi, tal como perfluoroalcoxi); (4) C₁₋₆ alquil-sulfinil; (5) C₆₋₁₀ arilo; (6) amino; (7) C₁₋₆ alquil-

C_{6-10} aril; (8) azido; (9) C_{3-8} cicloalquil; (10) C_{1-6} alco- C_{3-8} cicloalquil; (11) halo; (12) C_{1-12} heterociclil (por exemplo, C_{1-12} heteroaril); (13) (C_{1-12} heterociclil) oxi; (14) hidroxil; (15) nitro; (16) C_{1-20} tioalcoxi em (por exemplo, C_{1-6} tioalcoxi); (17) $-(CH_2)_qCO_2R^{A'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e RA é selecionado do grupo que consiste em (a) C_{1-6} alquil, (b) C_{6-10} aril, (c) hidrogênio, e (d) C_{1-6} alquil- C_{6-10} aril; (18) $-(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e onde $R^{B'}$ e $R^{C'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) C_{1-6} alquil, (c) C_{6-10} arilo, e (d) C_{1-6} alquil- C_{6-10} arilo; (19) $-(CH_2)_qSO_2R^{D'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e onde RD é selecionado no grupo que consiste em (a) alquil, (b) C_{6-10} aril e (c) alk- C_{6-10} arilo; (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e onde cada um de $R^{E'}$ e $R^{F'}$ é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) C_{1-6} alquil, (c) C_{6-10} arilo, e (d) C_{1-6} alco- C_{6-10} arilo; (21) tiol; (22) C_{6-10} ariloxi; (23) C_{3-8} cicloalcoxi; (24) C_{6-10} aril - C_{1-6} alcoxi; (25) C_{1-6} alquil- C_{1-12} heterociclil (por exemplo, C_{1-6} alquil- C_{1-12} heteroaril); (26) C_{2-20} alquênio; e (27) C_{2-20} alquênio. Em algumas modalidades, cada um desses grupos pode ser ainda mais substituído como aqui descrito. Por exemplo, o grupo alquênio de um C_1 -alcaril ou um C_1 -alcohociclociclil pode

ser ainda substituído por um grupo oxo para fornecer o respectivo grupo substituinte ariloil e (heterociclil) oil.

[0055] O termo "arilalquil", como usados aqui, representa um grupo aril, como aqui definido, ligado ao grupo molecular parental através de um grupo alquileno, como aqui definido. Grupos arilalquil não substituídos exemplificativos são de 7 a 30 carbonos (por exemplo, de 7 a 16 ou de 7 a 20 carbonos, como C₁₋₆ alc-C₆₋₁₀ aril, C₁₋₁₀ alc-C₆₋₁₀ aril ou C₁₋₂₀ alc -C₆₋₁₀ arilo). Em algumas modalidades, o alquileno e o aril podem ser ainda mais substituídos por 1, 2, 3 ou 4 grupos substituintes, conforme aqui definido para os respectivos grupos. Outros grupos precedidos pelo prefixo "alk-" são definidos da mesma maneira, onde "alk" refere-se a um C₁₋₆ alquileno, a menos que indicado de outra forma, e a estrutura química anexada é como aqui definido.

[0056] O termo "carbonila", como aqui utilizado, representa um grupo C(O), que também pode ser representado como C=O.

[0057] O termo "carboxi", como aqui utilizado, significa -CO₂H.

[0058] O termo "ciano", como aqui utilizado, representa um grupo -CN.

[0059] O termo "cicloalqui", conforme usados aqui representa um grupo hidrocarboneto cíclico não aromático saturado ou insaturado monovalente de três a oito carbonos,

a menos que especificado de outra forma, e é exemplificado por ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, heptilo de bicicleta e o gostar. Quando o grupo cicloalquilo inclui uma ligação dupla carbono-carbono ou uma ligação tripla carbono-carbono, o grupo cicloalquilo pode ser referido como um grupo "cicloalquenil" ou "cicloalquinil", respectivamente. Grupos cicloalquenil e cicloalquinil exemplares incluem ciclopentenil, ciclohexenil, ciclohexinil e similares. Os grupos cicloalquílicos desta invenção podem ser opcionalmente substituídos por: (1) C₁₋₇ acil (por exemplo, carboxialdeído); (2) C₁₋₂₀ alquil (por exemplo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alquilsulfinil-C₁₋₆ alquil, amino-C₁₋₆ alquil, azido-C₁₋₆ alquil, (carboxialdeído)-C₁₋₆ alquil, halo-C₁₋₆ alquil (por exemplo, perfluoroalquil), hidroxil-C₁₋₆ alquil, nitro-C₁₋₆ alquil ou C₁₋₆ tioalcoxi-C₁₋₆ alquil); (3) C₁₋₂₀ alcoxi (por exemplo, C₁₋₆ alcoxi, tal como perfluoroalcoxi); (4) C₁₋₆ alquilsulfinil; (5) C₆₋₁₀ arilo; (6) amino; (7) C₁₋₆ alquil-C₆₋₁₀ aril; (8) azido; (9) C₃₋₈ cicloalquil; (10) C₁₋₆ alco-C₃₋₈ cicloalquil; (11) halo; (12) C₁₋₁₂ heterociclil (por exemplo, C₁₋₁₂ heteroaril); (13) (C₁₋₁₂ heterociclil) oxi; (14) hidroxil; (15) nitro; (16) C₁₋₂₀ tioalcoxi (por exemplo, C₁₋₆ tioalcoxi); (17) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^A$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e R^A é selecionado do grupo que consiste em (a) C₁₋₆ alquil, (b) C₆₋

10 aril, (c) hidrogênio, e (d) C₁₋₆ alquil-C₆₋₁₀ aril; (18) - (CH₂)_qCONR^{B'}R^{C'}, onde q é um número inteiro de zero a quatro e onde R^{B'} e R^{C'} são selecionados independentemente do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) C₆₋₁₀ alquil, (c) C₆₋₁₀ arilo, e (d) C₁₋₆ alquil -C₆₋₁₀ arilo; (19) -(CH₂)_qSO₂R^{D'}, em que q é um número inteiro de zero a quatro e em que R^{D'} é selecionado no grupo que consiste em (a) C₆₋₁₀ alquil, (b) C₆₋₁₀ aril e (c) C₁₋₆ alk-C₆₋₁₀ arilo; (20) -(CH₂)_qSO₂NR^{E'}R^{F'}, em que q é um número inteiro de zero a quatro e onde cada um de R^{E'} e R^{F'} é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) C₆₋₁₀ alquil, (c) C₆₋₁₀ arilo, e (d) C₁₋₆ alco-C₆₋₁₀ arilo; (21) tiol; (22) C₆₋₁₀ ariloxi; (23) C₃₋₈ cicloalcoxi; (24) C₁₋₆ aril -C₆₋₁₀ alcoxi; (25) C₁₋₆ alquil-C₁₋₁₂ heterociclil (por exemplo, C₁₋₆ alquil-C₁₋₁₂ heteroaril); (26) oxo; (27) C₂₋₂₀ alqueno; e (28) C₂₋₂₀ alquino. Em algumas modalidades, cada um desses grupos pode ser ainda mais substituído como aqui descrito. Por exemplo, o grupo alqueno de um C₁-alcaril ou um C₁-alquil-heterociclil pode ser adicionalmente substituído por um grupo oxo para fornecer o respectivo grupo substituinte ariloil e (heterociclil) oil.

[0060] O termo "diastereômero", como aqui utilizado, significa estereoisômeros que não são imagens espelhadas um do outro e são não sobreponíveis um ao outro.

[0061] O termo "enantiômero", como usados aqui, significa cada forma opticamente ativa individual de um composto da invenção, tendo uma pureza óptica ou excesso enantiomérico (conforme determinado pelos métodos padrão na arte) de pelo menos 80% (isto é, pelo menos 90% de um enantiômero e no máximo 10% do outro enantiômero), de preferência pelo menos 90% e mais preferencialmente pelo menos 98%.

[0062] O termo "halogênio", como usados aqui, representa um halogênio selecionado a partir de bromo, cloro, iodo ou flúor.

[0063] O termo "heteroalquil", como aqui utilizado, refere-se a um grupo alquil, como aqui definido, no qual um ou dois dos átomos de carbono constituintes foram substituídos por nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em algumas modalidades, o grupo heteroalquil pode ainda ser substituído por 1, 2, 3 ou 4 grupos substituintes, como aqui descrito, para grupos alquil. Os termos "heteroalquenil" e "heteroalquinil", como aqui utilizados, referem-se a grupos alquenil e alquinil, conforme aqui definidos, respectivamente, nos quais um ou dois dos átomos de carbono constituintes foram substituídos por nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em algumas modalidades, os grupos heteroalquenil e heteroalquinil podem ainda ser substituídos por 1, 2, 3 ou 4 grupos substituintes, como aqui descrito para grupos alquil.

[0064] O termo "heteroaril", como aqui utilizado, representa aquele subconjunto de heterociclil, como aqui definido, que são aromáticos: isto é, eles contêm $4/7 + 2\pi$ de elétrons no sistema de anel mono- ou multicíclico. Grupos heteroaril não substituídos exemplificativos são de 1 a 12 (por exemplo, 1 a 11, 1 a 10, 1 a 9, 2 a 12, 2 a 11, 2 a 10 ou 2 a 9) carbonos. Em alguma modalidade, o heteroaril é substituído por 1, 2, 3 ou 4 grupos substituintes, conforme definido para um grupo heterociclil.

[0065] O termo "heteroarilalquil" refere-se a um grupo heteroaril, como aqui definido, ligado ao grupo molecular parental através de um grupo alquilenos, como aqui definido. Grupos heteroarilalquil não substituídos exemplificativos são de 2 a 32 carbonos (por exemplo, de 2 a 22, de 2 a 18, de 2 a 17, de 2 a 16, de 3 a 15, de 2 a 14, de 2 a 13 ou de 2 a 12 carbonos, como C_{1-6} alc- C_{1-12} heteroaril, C_{1-10} alco- C_{1-12} heteroaril ou C_{1-20} alcoxi- C_{1-12} heteroaril). Em algumas modalidades, o alquilenos e o heteroaril podem ser ainda mais substituídos por 1, 2, 3 ou 4 grupos substituintes, conforme aqui definido para o respectivo grupo. Grupos heteroarilalquil são um subconjunto de grupos heterociclilalquil.

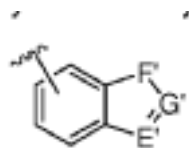
[0066] O termo "heterociclil", conforme aqui utilizado, representa um anel de 5, 6 ou 7 membros, a menos que especificado de outro modo, contendo um, dois, três ou quatro

heteroátomos selecionados independentemente do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. O anel de 5 membros tem de zero a duas ligações duplas, e os anéis de 6 e 7 membros têm de zero a três ligações duplas. Grupos heterocíclicos não substituídos exemplificativos são de 1 a 12 (por exemplo, 1 a 11, 1 a 10, 1 a 9, 2 a 12, 2 a 11, 2 a 10 ou 2 a 9) carbonos. O termo "heterocíclico" também representa um composto heterocíclico com uma estrutura multicíclica em ponte na qual um ou mais carbonos e/ou heteroátomos conectam dois membros não adjacentes de um anel monocíclico, por exemplo, um grupo quinuclidinil. O termo "heterocíclico" inclui grupos bicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos nos quais qualquer um dos anéis heterocíclicos acima é fundido com um, dois ou três anéis carbocíclicos, por exemplo, um anel aril, um anel ciclohexano, um anel ciclohexeno, um anel ciclopentano, um anel ciclopenteno ou outro anel heterocíclico monocíclico, como indolil, quinolil, isoquinolil, tetra-hidroquinolil, benzofuril, benzotienil e similares. Exemplos de heterocíclicos fundidos incluem tropanos e 1, 2, 3, 5, 8, 8a-hexa-hidroindolizina. Os heterocíclicos incluem pirrolil, pirrolinil, pirrolidinil, pirazolil, pirazolinil, pirazolidinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, piridil, piperidinil, homopiperidinil, pirazinil, piperazinil, pirimidinil, piridazinil, azilazidazina, isotiazolil, isotiazolidinil,

indolil, indazolil, quinolil, isoquinolil, quinoxalinil, di-hidroquinoxalinil, quinazolinil, cinnolinil, ftalazinil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzoxazolil, benzotiadiazolil, furil, 2,3-oxadiazolil), purinil, tiadiazolil, (por exemplo, 1, 2, 3-tiadiazolil), tetra-hidrofuranil, di-hidrofuranil, tetra-hidrotienil, di-hidrotienil, di-hidroindolil, di-hidroquinolil, tetra-hidroquinolil, tetra-hidroisoquinolil, di-hidroisoquinolil, piranil, diclorofenil, etil-benzofenil suas formas, em que uma ou mais ligações duplas são reduzidas e substituídas por hidrogênios. Ainda outros heterociclicos exemplares incluem: 2, 3, 4, 5-tetra-hidro-2-oxo-oxazolil; 2, 3-di-hidro-2-oxo-1H-imidazolil; 2, 3, 4, 5-tetra-hidro-5-oxo-1H-pirazolil (por exemplo, 2, 3, 4, 5-tetra-hidro-2-fenil-5-oxo-1H-pirazolil); 2, 3, 4, 5-tetra-hidro-2,4-dioxo-1H-imidazolil (por exemplo, 2, 3, 4, 5-tetra-hidro-2,4-dioxo-5-metil-5-fenil-1H-imidazolil); 2,3-di-hidro-2-tioxo-1, 3, 4-oxadiazolil (por exemplo, 2, 3-di-hidro-2-tioxo-5-fenil-1, 3, 4-oxadiazolil); 4, 5-di-hidro-5-oxo-1 - triazolil (por exemplo, 4, 5-di-hidro-3-metil-4-amino 5-oxo-1/-/-triazolil); 1, 2, 3, 4-tetra-hidro-2,4-dioxopiridinil (por exemplo, 1, 2, 3, 4-tetra-hidro-2,4-dioxo-3,3-dietilpiridinil); 2,6-dioxo-piperidinil (por exemplo, 2,6-dioxo-3-etil-3-fenilpiperidinil); 1,6-di-hidro-6-oxopiridiminilo; 1, 6-di-hidro-4-oxopirimidinil (por

exemplo, 2- (metiltio) -1, 6-di-hidro-4-oxo-5-
 metilpirimidin-1-il); 1, 2, 3, 4-tetra-hidro-2, 4-
 dioxopirimidinil (por exemplo, 1, 2, 3, 4-tetra-hidro-2, 4-
 dioxo-3-etilpirimidinil); 1, 6-di-hidro-6-oxo-piridazinil
 (por exemplo, 1,6-di-hidro-6-oxo-3-etilpiridazinil); 1, 6-
 di-hidro-6-oxo-1, 2,4-triazinil (por exemplo, 1, 6-di-hidro-
 5-isopropil-6-oxo-1, 2, 4-triazinil); 2, 3-di-hidro-2-oxo-
 1H-indolil (por exemplo, 3, 3-dimetil-2, 3-di-hidro-2-oxo-
 1H-indolil e 2, 3-di-hidro-2-oxo-3, 3'-espiropropano-1/-/-
 indol-1-il); 1, 3-di-hidro-1-oxo-2/-/- iso-indolilo; 1, 3-
 di-hidro-1, 3-dioxo-2/-/- iso-indolilo; 1H-benzopirazolil
 (por exemplo, 1 - (etoxicarbonil) - 1H-benzopirazolil); 2,3-
 di-hidro-2-oxo-1/-/- benzimidazolil (por exemplo, 3-etil-
 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazolil); 2, 3-di-hidro-2-oxo-
 benzoxazolil (por exemplo, 5-cloro-2, 3-di-hidro-2-oxo-
 benzoxazolil); 2, 3-di-hidro-2-oxo-benzoxazolil; 2-oxo-2H-
 benzopirano; 1, 4-benzodioxanil; 1, 3-benzodioxanil; 2, 3-
 di-hidro-3-oxo, 4- -1, 3-benzotiazinil; 3, 4-di-hidro-4-oxo-
 3 - quinazolinil (por exemplo, 2-metil-3, 4-di-hidro-4-oxo-
 3 - quinazolinil); 1, 2, 3, 4-tetra-hidro-2,4-dioxo-3 -
 quinazolil (por exemplo, 1-etil-1, 2, 3, 4-tetra-hidro-2, 4-
 dioxo-3 -quinazolil); 1, 2, 3, 6-tetra-hidro-2,6-dioxo-7 -
 -purinil (por exemplo, 1, 2, 3, 6-tetra-hidro-1, 3-dimetil-
 2, 6-dioxo-7H-purinil); 1, 2, 3, 6-tetra-hidro-2, 6-dioxo-
 1H-purinil (por exemplo, 1, 2,3,6-tetra-hidro-3, 7-dimetil-

2, 6-dioxo-1H-purinil) ; 2-oxobenz [c, d | indolil; 1, 1-dioxo-2H-naft [1, 8-c, d] isotiazolilo; e 1, 8-naftilenodicarboxamido. Heterocíclicos adicionais incluem 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-hexa-hidro-pirrolo [3,4-b] pirrol- (2H) -il e 2, 5-diazabicciclo [2.2.1] heptan-2-ilo, homopiperazinil (ou diazepanil), tetra-hidropiranil, ditiazolil, benzofuranil, benzotienil, oxepanil, tiepanil, azocanil, oxecanil e tiocanil. Grupos heterocíclicos também incluem grupos da fórmula



, onde

[0067] E' é selecionado do grupo que consiste em $-N-$ e $-CH-$; F' é selecionado do grupo que consiste em $-N=CH-$, $-NH-CH_2-$, $-NH-C(O)-$, $-NH-$, $-CH=N-$, $-CH_2-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-O-$ e $-S-$; e G' é selecionado do grupo que consiste em $-CH-$ e $-N-$. Qualquer um dos grupos heterocíclicos mencionados aqui podem ser opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste em: (1) C_{1-7} acil (por exemplo, carboxialdeído); (2) C_{1-20} alquil (por exemplo, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquil, C_{1-6} alquilsulfinil- C_{1-6} alquil, amino- C_{1-6} alquil, azido- C_{1-6} alquil, (carboxialdeído)- C_{1-6} alquil, halo- C_{1-6} alquil (por exemplo, perfluoroalquil), hidroxil- C_{1-6} alquil, nitro- C_{1-6}

alquil ou C₁₋₆ tioalcoxi-C₁₋₆ alquil); (3) C₁₋₂₀ alcoxi (por exemplo, C₁₋₆ alcoxi, tal como perfluoroalcoxi); (4) C₁₋₆ alquilsulfinil; (5) C₆₋₁₀ arilo; (6) amino; (7) C₁₋₆ alquil-C₆₋₁₀ aril; (8) azido; (9) C₃₋₈ cicloalquil; (10) C₁₋₆ alco-C₃₋₈ cicloalquil; (11) halo; (12) C₁₋₁₂ heterociclil (por exemplo, C₂₋₁₂ heteroaril); (13) (C₁₋₁₂ heterociclil) oxi; (14) hidroxil; (15) nitro; (16) C₁₋₂₀ tioalcoxi (por exemplo, C₁₋₆ tioalcoxi); (17) $-(CH_2)_qCO_2R^A$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e R^A é selecionado do grupo que consiste em (a) C₁₋₆ alquil, (b) C₆₋₁₀ aril, (c) hidrogênio e (d) C₁₋₆ alquil-C₆₋₁₀ aril; (18) $-(CH_2)_qCONR^B R^C$, onde q é um número inteiro de zero a quatro e onde R^B e R^C são selecionados independentemente do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) C₁₋₆ alquil, (c) C₆₋₁₀ aril e (d) C₁₋₆ alquil-C₆₋₁₀ aril; (19) $-(CH_2)_qSO_2R^D$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e em que R^D é selecionado no grupo que consiste em (a) C₁₋₆ alquil, (b) C₆₋₁₀ aril e (c) C₁₋₆ alc-C₆₋₁₀ arilo; (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^E R^F$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e onde cada um de R^E e R^F é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) C₁₋₆ alquil, (c) C₆₋₁₀ arilo, e (d) C₁₋₆ alco-C₆₋₁₀ arilo; (21) tiol; (22) C₆₋₁₀ ariloxi; (23) C₃₋₈ cicloalcoxi; (24) arilalcoxi; (25) C₁₋₆ alquil-C₁₋₁₂ heterociclil (por exemplo, C₁₋₆ alquil-C₁₋₁₂ heteroaril); (26) oxo; (27) (C₁₋₁₂ heterociclil)imino; (28) C₂₋₂₀ alquênio; e (29) C₂₋₂₀ alquínio. Em algumas

modalidades, cada um desses grupos pode ser ainda mais substituído como aqui descrito. Por exemplo, o grupo alquilenos de um C₁-alcaril ou um C₁-alquil-heterociclil pode ser adicionalmente substituído por um grupo oxo para fornecer o respectivo grupo substituinte ariloil e (heterociclil) oil.

[0068] O termo "hidrocarboneto", como aqui utilizado, representa um grupo que consiste apenas em átomos de carbono e hidrogênio.

[0069] O termo "hidroxila", como aqui utilizado, representa um grupo -OH. Em algumas modalidades, o grupo hidroxila pode ser substituído com 1, 2, 3 ou 4 grupos substituintes (por exemplo, grupos protetores de O), como aqui definido para um alquil.

[0070] O termo "isômero", como aqui utilizado, significa qualquer tautômero, estereoisômero, enantiômero ou diastereômero de qualquer composto da invenção. É reconhecido que os compostos da invenção podem ter um ou mais centros quirais e/ou ligações duplas e, portanto, existem como estereoisômeros, como isômeros de ligação dupla (ou seja, isômeros geométricos E/Z) ou diastereômeros (por exemplo, enantiômeros (ou seja, (+) ou (-)) ou isômeros cis/trans). De acordo com a invenção, as estruturas químicas aqui descritas e, portanto, os compostos da invenção, abrangem todos os estereoisômeros correspondentes, ou seja,

a forma estereomericamente pura (por exemplo, geometricamente pura, enantiomericamente pura ou diastereomericamente pura) e enantiomérica e misturas estereoisoméricas, por exemplo, racematos. As misturas enantioméricas e estereoisoméricas dos compostos da invenção podem tipicamente ser resolvidas em seus enantiômeros ou estereoisômeros componentes por métodos bem conhecidos, como cromatografia em fase gasosa de fase quiral, cromatografia líquida de alta eficiência na fase quiral, cristalização do composto como um complexo de sal quiral, ou cristalizar o composto num solvente quiral. Enantiômeros e estereoisômeros também podem ser obtidos de intermediários, reagentes e catalisadores puros estereomericamente ou enantiomericamente por métodos sintéticos assimétricos bem conhecidos.

[0071] O termo "amino protegido em N", como aqui utilizado, refere-se a um grupo amino, como aqui definido, ao qual está ligado um ou dois grupos de proteção/V, conforme aqui definido.

[0072] O termo "grupo de proteção N", como aqui utilizado, representa os grupos destinados a proteger um grupo amino contra reações indesejáveis durante procedimentos sintéticos. Os grupos protetores N comumente usados são divulgados em Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3a Edição (John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1999), que é aqui incorporado por referência. Os grupos N-protetores

incluem grupos acil, ariloil ou carbamil, como formil, acetil, propionil, pivaloi, t-butilacetil, 2-cloroacetil, 2-bromoacetil, trifluoroacetil, tricloroacetil, ftalil, o-nitrofenoxietil, a-clorofiloxilo, a-clorofenil Auxiliares 4-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo, 4-nitrobenzoílo e quirais como D, L ou D, L-aminoácidos protegidos ou desprotegidos, tais como alanina, leucina, fenilalanina e semelhantes; grupos contendo sulfonil, como benzenossulfonil, p-toluenossulfonil e semelhantes; grupos formadores de carbamato como benziloxicarbonil, p-clorobenziloxicarbonil, p-metoxibenziloxicarbonil, p-nitrobenziloxicarbonil, 2-nitrobenziloxicarbonil, p-bromobenziloxicarbonil, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonil, 3,5-dimetoxibenziloxicarbonil, 3,5-dimetoxibenziloxicarbonil, 3,5-dimetoxibenziloxicarbonil - nitro-4,5-dimetoxibenziloxicarbonil, 3,4,5-trimetoxibenziloxicarbonil, 1 - (p-bifenilil) -1-metiletoxicarbonil, α , α -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonil, benzidriloxicarboniloxicarbonil, toxibutil metil isopropiloxicarbonil, etoxicarbonil, metoxicarbonil, aliloxicarbonil, 2,2,2, - tricloroetoxicarbonil, fenoxicarbonil, 4-nitrofenoxicarbonil, fluorenil-9-metoxicarbonil, ciclopentiloxicarbonil, fenilcarbonil, ciclofenilcarbonil, benziloximetil e grupos semelhantes e silil, tais como

trimetilsilil, e similares. Grupos N-protetores preferidos são formil, acetil, benzoil, pivaloi, t-butilacetil, alanil, fenilsulfonil, benzil, t-butiloxicarbonil (Boc) e benziloxicarbonil (Cbz).

[0073] O termo "grupo de proteção O", como aqui utilizado, representa os grupos destinados a proteger um grupo contendo oxigênio (por exemplo, fenol, hidroxil ou carbonil) contra reações indesejáveis durante procedimentos sintéticos. Grupos protetores de O normalmente utilizados são divulgados em Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3 Edition (John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1999), que é aqui incorporado por referência. Grupos protetores de O exemplares incluem grupos acil, ariloil ou carbamil, como formil, acetil, propionil, pivaloil, t-butilacetil, 2-cloroacetil, 2-bromoacetil, trifluoroacetil, tricloroacetil, ftalil, o-nitrofenoxiacetil, benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo, i-butildimetilsilil, tri-/so-propilsililoximetil, 4,4'-dimetoxitritil, isobutiril, fenoxiacetil, 4-isopropilpeenoxiacetil, dimetilformamidino; grupos alquilcarbonilo, tais como acilo, acetilo, propionilo, pivaloilo e semelhantes; grupos arilcarbonilo opcionalmente substituídos, tais como benzoílo; grupos sililo, tais como trimetilsililo (TMS), terc-butildimetilsililo (TBDMS), tri-isopropilsililoximetilo (TOM), triisopropilsililo (TIPS) e semelhantes; grupos

formadores de éter com o hidroxilo, tais como metilo, metoximetilo, tetra-hidropiraniolo, benzilo, p-metoxibenzilo, tritilo e semelhantes; alcoxicarbonilos, tais como metoxicarbonil, etoxicarbonil, isopropoxicarbonil, n-isopropoxicarbonil, n-butiloxicarbonil, isobutiloxicarbonil, sec-butiloxicarbonil, t-butiloxicarbonil, 2-etilhexiloxicarbonil, cicloxicarbonil, cicloxicarbonil, carbonil, cicloxicarbonil, carbonil, cicloxicarbonil, oxicarbonil, cicloxicarbonil, carbonil, cicloxicarbonil, oxicarbonil, cicloxicarbonil, oxicarbonil, carbonil, carbonil, carbonil, carbonil, carbonil, carbonil, carbonil, carbonil, carbonil, carbonil, grupos alcoxicarbonil, como metoximetoxicarbonil, etoximetoxicarbonil, 2-metoxietoxicarbonil, 2-etoxietoxicarbonil, 2-butoxiacetoxicarbonil, 2-metoxietóxi metoxicarbonil, aliloxicarbonil, 2-metoxicarbonilcarbonil, 2-metoxietoxicarbonil; haloalcoxicarbonilos, tais como 2-cloroetoxicarbonil, 2-cloroetoxicarbonil, 2,2,2-tricloroetoxicarbonil e semelhantes; grupos arilalcoxicarbonil opcionalmente substituídos, tais como benziloxicarbonil, p-metilbenziloxicarbonil, p-metoxibenziloxicarbonil, p-nitrobenziloxicarbonil, 2,4-dinitrobenziloxicarbonil, 3,5-dimetilbenziloxicarbonil, p-clorobenziloxi, p-clorobenziloxi e grupos ariloxicarbonil opcionalmente

substituídos, tais como fenoxicarbonil, p-nitrofenoxicarbonil, o-nitrofenoxicarbonil, 2,4-dinitrofenoxicarbonil, p-metil-fenoxicarbonil, m-metilfenoxicarbonil, o-bromofenoxicarbonil, 3,5-dimetilfenoxicarbonil- cloro-4-nitrofenoxi-carbonilo e semelhantes); éteres alquil, aril e alcaril substituídos (por exemplo, tritil; metiltiometil; metoximetil; benziloximetil; siloximetil; 2,2,2, -tricloroetoximetil; tetra-hidropiranyl; tetra-hidrofuranil; etoxietil; 1 - [2-(trimetilsilil) etoxi] etil; trimetilsililetil; éter t-butílico; p-clorofenil, p-metoxifenil, p-nitrofenil, benzil, p-metoxibenzil e nitrobenzil); éteres silílicos (por exemplo, trimetilsilil; trietilsilil; triisopropilsilil; dimetilisopropilsilil; t-butildimetilsilil; t-butildifenilsilil; tribenzilsilil; trifenilsilil; e difenilmetil silil); carbonatos (por exemplo, metil, metoximetil, 9-fluorenilmetil; etil; 2,2,2-tricloroetil; 2-(trimetilsilil) etil; vinil, alil, nitrofenil; benzil; metoxibenzil; 3,4-dimetoxibenzil; e nitrobenzil); grupos protetores de carbonil (por exemplo, grupos acetal e cetal, como dimetil acetal, 1, 3-dioxolano e similares; grupos acilais; e grupos ditiane, como 1, 3-ditianos, 1, 3-ditiolano e os gostar); grupos protetores de ácido carboxílico (por exemplo, grupos éster, como éster metílico, éster benzílico,

éster t-butílico, ortoésteres e similares; e grupos oxazolina.

[0074] O termo "oxo", como aqui utilizado, representa = O.

[0075] O termo "polietileno glicol", como aqui utilizado, representa uma cadeia alcoxi composta por uma ou mais unidades monoméricas, cada unidade monomérica consistindo em $-OCH_2CH_2-$. O polietileno glicol (PEG) também é às vezes referido como óxido de polietileno (PEO) ou polioxietileno (POE), e esses termos podem ser considerados intercambiáveis para os fins desta invenção. Por exemplo, um polietileno glicol pode ter a estrutura, $-(CH_2)_{s_2}(OCH_2CH_2)_{s_1}(CH_2)_{s_3}O-$, em que s_1 é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), e cada um de s_2 e s_3 , independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10). O polietileno glicol também pode ser considerado como incluindo um amino-polietileno glicol de $-NR^{N1}(CH_2)_{s_2}(CH_2CH_2O)_{s_1}(CH_2)_{s_3}NR^{N1}-$, em que s_1 é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s_2 e s_3 , independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10) e cada um R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou C_{1-6} alquil opcionalmente substituído.

[0076] O termo "estereoisômero", como aqui utilizado, refere-se a todas as formas isoméricas e conformacionais

diferentes possíveis que um composto pode possuir (por exemplo, um composto de qualquer fórmula aqui descrita), em particular todas as formas estereoquímicas [^] e isoméricas conformacionalmente possíveis, todas diastereômeros, enantiômeros e/ou conformadores da estrutura molecular básica. Alguns compostos da presente invenção podem existir em diferentes formas tautoméricas, sendo todas as últimas incluídas no escopo da presente invenção.

[0077] O termo "sulfonilo", como aqui utilizado, representa um grupo -S(O)₂-.

[0078] O termo "tiol", como usados aqui representa um grupo -SH.

Definições

[0079] Como aqui utilizado, o termo "administrado em combinação" ou "administração combinada" significa que dois ou mais agentes são administrados a um indivíduo ao mesmo tempo ou dentro de um intervalo, de modo que possa haver uma sobreposição de um efeito de cada agente no agente. paciente. Em algumas modalidades, eles são administrados dentro de 90 dias (por exemplo, dentro de 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 ou 1 dia (s)), dentro de 28 dias (por exemplo, com 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1 dia (s)), dentro de 24 horas (por exemplo, 12, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1 hora (s)), ou dentro de cerca de 60, 30, 15, 10, 5 ou 1 minuto um do outro. Em algumas modalidades, as administrações dos agentes são

espaçadas suficientemente próximas umas das outras, de modo que seja alcançado um efeito combinatório (por exemplo, um sinérgico).

[0080] Como aqui utilizado, "anticorpo" refere-se a um polipeptídeo cuja sequência de aminoácidos incluindo imunoglobulinas e seus fragmentos que se ligam especificamente a um antígeno designado, ou fragmentos dos mesmos. Os anticorpos de acordo com a presente invenção podem ser de qualquer tipo (por exemplo, IgA, IgD, IgE, IgG ou IgM) ou subtipo (por exemplo, IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4). Aqueles versados na técnica apreciarão que uma sequência ou fração característica de um anticorpo pode incluir aminoácidos encontrados em uma ou mais regiões de um anticorpo (por exemplo, região variável, região hipervariável, região constante, cadeia pesada, cadeia leve e combinações dos mesmos). Além disso, aqueles versados na técnica apreciarão que uma sequência ou fração característica de um anticorpo pode incluir uma ou mais cadeias polipeptídicas e pode incluir elementos de sequência encontrados na mesma cadeia polipeptídica ou em diferentes cadeias polipeptídicas.

[0081] Como aqui utilizado, "fragmento de ligação ao antígeno" refere-se a uma fração de um anticorpo que retém as características de ligação do anticorpo parental.

[0082] Os termos "quelato afuncional" ou "conjugado afuncional", conforme usados aqui de forma intercambiável, referem-se a um composto que contém um grupo quelante ou seu complexo metálico, um grupo ligante e uma fração terapêutica, fração direcionada ou grupo de reticulação.

[0083] O termo "câncer" se refere a qualquer câncer causado pela proliferação de células neoplásicas malignas, como tumores, neoplasias, carcinomas, sarcomas, leucemia e linfomas. Um "câncer de tumor sólido" é um câncer que compreende uma massa anormal de tecido, por exemplo, sarcomas, carcinomas e linfomas. Um "câncer hematológico" ou "câncer líquido", como aqui utilizado de forma intercambiável, é um câncer presente em um fluido corporal, por exemplo, linfomas e leucemias.

[0084] O termo "quelato", como aqui utilizado, refere-se a um composto orgânico ou uma fração do mesmo que pode ser ligado a um átomo de metal central ou radiometal em dois ou mais pontos.

[0085] O termo "conjugado", como aqui utilizado, refere-se a uma molécula que contém um grupo quelante ou seu complexo metálico, um grupo ligante e que opcionalmente contém uma fração terapêutica, fração alvo ou grupo de reticulação.

[0086] Como aqui utilizado, o termo "composto" pretende incluir todos os estereoisômeros, isômeros geométricos e tautômeros das estruturas representadas.

[0087] Os compostos aqui descritos podem ser assimétricos (por exemplo, tendo um ou mais estereocentros). Todos os estereoisômeros, como enantiômeros e diastereômeros, são destinados a menos que indicado de outra forma. Os compostos da presente divulgação que contêm átomos de carbono substituídos assimetricamente podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. Os métodos sobre como preparar formas opticamente ativas a partir de materiais de partida opticamente ativos são conhecidos na técnica, como por resolução de misturas racêmicas ou por síntese estereosseletiva. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas C = N e similares também podem estar presentes nos compostos aqui descritos, e todos esses isômeros estáveis são contemplados na presente divulgação. Os isômeros cis e trans geométricos dos compostos da presente divulgação são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas.

[0088] Os compostos da presente divulgação também incluem formas tautoméricas. As formas tautoméricas resultam da troca de uma ligação simples por uma ligação dupla adjacente e da migração concomitante de um próton. As formas tautoméricas incluem tautômeros prototrópicos que são

estados de protonação isomérica com a mesma fórmula empírica e carga total. Exemplos de tautômeros prototrópicos incluem pares de cetona -enol, pares de amida - ácido imídico, pares de lactama - lactim, pares de amida - ácido imídico, pares de enamina - imina e formas anulares em que um próton pode ocupar duas ou mais posições de um sistema heterocíclico, como , 1H- e 3H-imidazol, 1H-, 2H- e 4H-1, 2,4-triazol, 1H- e 2H- isoindol e 1H- e 2H-pirazol. As formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou bloqueadas estericamente em uma forma por substituição apropriada.

[0089] Em vários locais da presente especificação, os substituintes dos compostos da presente divulgação são divulgados em grupos ou em faixas. Pretende-se especificamente que a presente divulgação inclua toda e qualquer subcombinação individual dos membros de tais grupos e faixas. Por exemplo, o termo "C₁₋₆ alquil" destina-se especificamente a divulgar individualmente metil, etil, C₃ alquil, C₄ alquil, C₅ alquil e C₆ alquil. Aqui uma frase da forma "X opcionalmente substituído" (por exemplo, alquil opcionalmente substituído) pretende ser equivalente a "X, em que X é opcionalmente substituído" (por exemplo, "alquil, em que o referido alquil é opcionalmente substituído"). Não se pretende significar que a característica "X" (por exemplo, alquil) per se é opcional.

[0090] Como aqui utilizado, "agente de detecção" se refere a uma molécula ou átomo que é útil no diagnóstico de uma doença, localizando as células que contêm o antígeno. Vários métodos de marcação de polipeptídeos com agentes de detecção são conhecidos na técnica. Exemplos de agentes de detecção incluem, mas não estão limitados a radioisótopos e radionuclídeos, corantes (como no complexo biotina-estreptavidina), agentes de contraste, agentes luminescentes (por exemplo, FITC, rodamina, fósforo de lantanídeo, cianina e corantes infravermelhos próximos) e agentes magnéticos, como quelatos de gadolínio.

[0091] Como usados aqui, o termo "radionuclídeo" refere-se a um átomo capaz de sofrer decaimento radioativo (por exemplo, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{203}Pb , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{201}Tl). Os termos nuclídeo radioativo, radioisótopo ou isótopo radioativo também podem ser usados para descrever um radionuclídeo. Os radionuclídeos podem ser utilizados como agentes de detecção, como descrito acima. Em algumas modalidades, o radionuclídeo pode ser um radionuclídeo emissor de alfa.

[0092] O termo "quantidade eficaz" de um agente (por exemplo, qualquer um dos conjugados anteriores), como usados aqui, é aquela quantidade suficiente para afetar resultados benéficos ou desejados, como resultados clínicos, e, como tal, uma "quantidade eficaz" depende do contexto em que está sendo aplicado.

[0093] O termo "imunoconjugado", como aqui utilizado, refere-se a um conjugado que inclui uma fração de direcionamento, como um anticorpo, nanocorpo, organismo ou uma sequência de consenso de um domínio de fibronectina tipo II I. Em algumas modalidades, o imunoconjugado compreende uma média de pelo menos 0,10 conjugados por fração de direcionamento (por exemplo, uma média de pelo menos 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4 ou 5 conjugados por fração alvo).

[0094] O termo "radioconjugado", como aqui utilizado, refere-se a qualquer conjugado que inclui um radioisótopo ou radionuclídeo, como qualquer um dos radioisótopos ou radionuclídeos aqui descritos. Em algumas modalidades, o radioisótopo ou radionuclídeo é um quelato de metal.

[0095] O termo "radioimunoconjugado", como aqui utilizado, refere-se a qualquer imunoconjugado que inclua um radioisótopo ou radionuclídeo, como qualquer um dos radioisótopos ou radionuclídeos aqui descritos. Em algumas

modalidades, o radioisótopo ou radionuclídeo é um quelato de metal.

[0096] O termo "radioimunoterapia", como aqui utilizado, refere-se a um método de utilização de um radioimunoconjugado para produzir um efeito terapêutico. Em algumas modalidades, a radioimunoterapia pode incluir a administração de um radioimunoconjugado a um indivíduo em necessidade do mesmo, em que a administração do radioimunoconjugado produz um efeito terapêutico no indivíduo. Em algumas modalidades, a radioimunoterapia pode incluir a administração de um radioimunoconjugado a uma célula, em que a administração do radioimunoconjugado mata a célula. Em que a radioimunoterapia envolve a morte seletiva de uma célula, em algumas modalidades a célula é uma célula cancerígena em um indivíduo com câncer.

[0097] O termo "composição farmacêutica", como aqui utilizado, representa uma composição contendo um composto aqui descrito formulado com um excipiente farmacêuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é fabricada ou vendida com a aprovação de uma agência reguladora governamental como parte de um regime terapêutico para o tratamento da doença em um mamífero. As composições farmacêuticas podem ser formuladas, por exemplo, para administração oral na forma de dosagem unitária (por exemplo, um comprimido, cápsula, cápsula, cápsula de gel ou xarope);

para administração tópica (por exemplo, como creme, gel, loção ou pomada); para administração intravenosa (por exemplo, como uma solução estéril livre de êmbolos particulados e em um sistema de solvente adequado para uso intravenoso); ou em qualquer outra formulação aqui descrita.

[0098] Um "excipiente farmacologicamente aceitável", como aqui utilizado, refere-se a qualquer ingrediente que não seja os compostos aqui descritos (por exemplo, um veículo capaz de suspender ou dissolver o composto ativo) e possuindo as propriedades de ser não tóxico e não inflamatório em um paciente. Os excipientes podem incluir, por exemplo: antiaderentes, antioxidantes, aglutinantes, revestimentos, auxiliares de compressão, desintegrantes, corantes (cores), emolientes, emulsificantes, agentes de enchimento (diluentes), formadores ou revestimentos de filmes, aromas, fragrâncias, deslizantes (intensificadores de fluxo), lubrificantes, conservantes, tintas de impressão, radioprotetores, sorventes, agentes de suspensão ou dispersão, adoçantes ou águas de hidratação. Exemplos de excipientes incluem, entre outros: ácido ascórbico, histidina, tampão fosfato, hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de cálcio, fosfato de cálcio (dibásico), estearato de cálcio, croscarmellose, polivinil pirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulose gelatina, hidroxipropilcelulose,

hidroxipropilmetilcelulose, lactose, estearato de magnésio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulose, metil parabeno, celulose microcristalina, polietileno glicol, polivinil pirrolidona, povidona, amido pré-gelatinizado, propil-palmitato de dioxina, retin, tolilmetilcelulose, metil-parabeno, celulose microcristalina, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, povidona, amido pré-gelatinizado, propil-palmitato de sódio, retin, carboximetilcelulose de sódio, citrato de sódio, amido glicolato de sódio, sorbitol, amido (milho), ácido esteárico, ácido esteárico, sacarose, talco, dióxido de titânio, vitamina A, vitamina E, vitamina C e xilitol.

[0099] O termo "sal farmacologicamente aceitável", como aqui utilizado, representa os sais dos compostos aqui descritos que são, dentro do escopo de um julgamento médico adequado, adequados para uso em contato com tecidos de humanos e animais sem toxicidade, irritação ou resposta alérgica. Os sais farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, sais farmacologicamente aceitáveis são descritos em: Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66: 1-19, 1977 e em *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. PH Stahl e CG Wermuth), Wiley- VCH, 2008. Os sais podem ser preparados in situ durante o isolamento final e a purificação dos compostos

aqui descritos ou separadamente, fazendo reagir o grupo de base livre com um ácido orgânico adequado.

[00100] Os compostos da invenção podem ter grupos ionizáveis de modo a serem capazes de se preparar como sais farmacologicamente aceitáveis. Estes sais podem ser sais de adição de ácido envolvendo ácidos inorgânicos ou orgânicos ou os sais podem, no caso de formas ácidas dos compostos da invenção, ser preparados a partir de bases inorgânicas ou orgânicas. Frequentemente, os compostos são preparados ou utilizados como sais farmacologicamente aceitáveis, preparados como produtos de adição de ácidos ou bases farmacologicamente aceitáveis. Ácidos e bases farmacologicamente aceitáveis adequados são bem conhecidos na técnica, como ácidos clorídrico, sulfúrico, bromídrico, acético, láctico, cítrico ou tartárico para formar sais de adição de ácido e hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de amônio, cafeína, várias aminas para formar sais básicos. Os métodos para a preparação dos sais apropriados estão bem estabelecidos na técnica.

[00101] Os sais de adição de ácido representativos incluem acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, cânfora, canforossulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, hematoato de glucoheptonato de

glucoheptonato de sódio, glucoheptonato de sódio, glucoheptonato de sódio, bromidrato, cloridrato, hidriodeto, 2- hidroxietanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamo, pamoato, persamato, pamo Sais de 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, toluenossulfonato, undecanoato, valerato, entre outros. Os sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio e magnésio, bem como amônio não tóxico, amônio quaternário e cátions amina, incluindo, entre outros, amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina e etilamina.

[00102] O termo "fração terapêutica", como aqui utilizado, refere-se a qualquer molécula ou qualquer parte de uma molécula que confere um benefício terapêutico. Em algumas modalidades, a fração terapêutica é uma proteína ou polipeptídeo, por exemplo, um anticorpo, um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, a fração terapêutica é uma molécula pequena.

[00103] O termo "fração alvo", como aqui utilizado, refere-se a qualquer molécula ou qualquer parte de uma molécula que se ligue a um determinado alvo. Em algumas

modalidades, a fração de direcionamento é uma proteína ou polipeptídeo, como um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno, um nanocorpo, um organismo ou sequências de consenso de um domínio da fibronectina tipo III.

[00104] O termo "grupo de reticulação", como aqui utilizado, refere-se a qualquer grupo reativo que é capaz de unir duas ou mais moléculas por uma ligação covalente. Em algumas modalidades, o grupo de reticulação é um grupo de reticulação amino-reativo ou tiol-reativo. Em algumas modalidades, o grupo de reticulação amino-reativo ou tiol-reativo compreende um éster ativado, como um éster de hidroxissuccinimida, éster 2,3,5,6-tetrafluorofenol, éster 4-nitrofenol ou um imidato, anidrido, tiol, dissulfeto maleimida, azida, alquino, alquino deformação, alqueno deformação, halogênio, sulfonato, haloacetil, amina, hidrazida, diazirina, fosfina, tetrazina, isotiocianato. Em algumas modalidades, o grupo de reticulação pode ser glicina-glicina e/ou leucina-prolina- (qualquer aminoácido) -treonina-glicina, que são as sequências de reconhecimento para o acoplamento de agentes de direcionamento ao ligante usando um acoplamento mediado por sortase reação. A pessoa versada na técnica entenderá que o uso de grupos de reticulação na prática da invenção não está limitado às construções específicas aqui divulgadas, mas pode incluir outros grupos de reticulação conhecidos.

[00105] O termo "polipeptídeo", como aqui utilizado, refere-se a uma cadeia de pelo menos dois aminoácidos ligados um ao outro por uma ligação peptídica. Em algumas modalidades, um polipeptídeo pode incluir pelo menos 3-5 aminoácidos, cada um dos quais está ligado a outros por meio de pelo menos uma ligação peptídica. Os especialistas na técnica compreenderão que os polipeptídeos podem incluir um ou mais aminoácidos "não naturais" ou outras entidades que, no entanto, são capazes de integrar-se em uma cadeia polipeptídica. Em algumas modalidades, um polipeptídeo pode ser glicosilado, por exemplo, um polipeptídeo pode conter uma ou mais frações de açúcar ligadas covalentemente. Em algumas modalidades, um único "polipeptídeo" (por exemplo, um polipeptídeo de anticorpo) pode compreender duas ou mais cadeias polipeptídicas individuais, que podem em alguns casos estar ligadas uma à outra, por exemplo, por uma ou mais ligações dissulfeto ou outros meios.

[00106] Por "indivíduo" entende-se um animal humano ou não humano (por exemplo, um mamífero).

[00107] Por "identidade substancial" ou "substancialmente idêntico" entende-se uma sequência polipeptídica que possui a mesma sequência polipeptídica, respectivamente, como uma sequência de referência, ou possui uma porcentagem especificada de resíduos de aminoácidos, respectivamente, que são os mesmos no local correspondente dentro uma

sequência de referência quando as duas sequências estão perfeitamente alinhadas. Por exemplo, uma sequência de aminoácidos "substancialmente idêntica" a uma sequência de referência possui pelo menos 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade com a sequência de aminoácidos de referência. Para polipeptídeos, o comprimento das sequências de comparação geralmente será de pelo menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 50, 75, 90, 100, 150, 200, 250, 300 ou 350 aminoácidos contíguos (por exemplo, uma sequência completa). A identidade de sequência pode ser medida usando o software de análise de sequência na configuração padrão (por exemplo, Sequence Analysis Software Package do Genetics Computer Group, Centro de Biotecnologia da Universidade de Wisconsin, 1710 University Avenue, Madison, WI 53705). Esse software pode corresponder a sequências semelhantes atribuindo graus de homologia a várias substituições, exclusões e outras modificações.

[00108] Como usados aqui, e como bem entendido na técnica, "tratar" uma condição ou "tratamento" da condição (por exemplo, as condições descritas aqui como câncer) é uma abordagem para obter resultados benéficos ou desejados, como resultados clínicos. Os resultados benéficos ou desejados podem incluir, mas não estão limitados a, alívio ou melhoria de um ou mais sintomas ou condições; diminuição da extensão

da doença, distúrbio ou condição; estado estabilizado (isto é, não piorando) de doença, distúrbio ou condição; impedir a propagação de doenças, distúrbios ou condições; atrasar ou retardar o progresso da doença, distúrbio ou condição; melhoria ou palição da doença, distúrbio ou condição; e remissão (parcial ou total), detectável ou indetectável. "Paliar" uma doença, distúrbio ou condição significa que a extensão e/ou manifestações clínicas indesejáveis da doença, distúrbio ou condição são diminuídas e/ou o andamento da progressão é mais lento ou prolongado, em comparação com a extensão ou o tempo curso na ausência de tratamento.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00109] A **Figura 1** é um esquema que representa a estrutura geral de um conjugado compreendendo um quelato, um ligante e um grupo de reticulação (superior) e um conjugado compreendendo um quelato, um ligante e uma fração de direcionamento (inferior).

[00110] A **Figura 2** é um esquema que representa a síntese do quelato bifuncional, $4-\{[11\text{-oxo-}11\text{-(}2,3,5,6\text{-tetrafluorofenoxi)undecil]carbamoil}\}-2-[4,7,10\text{-tris(carboximetil)-}1,4,7,10\text{-tetraazaciclododecan-}1\text{-il}]$ Ácido butanóico (Composto B). A síntese do Composto B é descrita no Exemplo 3.

[00111] A **Figura 3** é um esquema que representa a síntese do quelato bifuncional, $4-\{[2\text{-(}2\text{-}\{2\text{-}[3\text{-oxo-}3\text{-(}2,3,5,6\text{-}$

tetrafluorofenoxi)propoxi]etoxi}etoxi)etilácido]carbamoil}-2-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]jutanóico (Composto C). A síntese do Composto C é descrita no Exemplo 4.

[00112] A **Figura 4** é uma série de gráficos que mostram o perfil de excreção metabólica de conjugados de anticorpo IgG humano não direcionado [¹⁷⁷Lu]-Composto B-HuMIgG e [¹⁷⁷Lu]-Composto C-HuMIgG em comparação com [¹⁷⁷Lu]-Composto A-HuMIgG, o métodos e resultados descritos em detalhes no exemplo 7

DESCRIÇÃO DETALHADA

[00113] As frações de direcionamento radiomarcadas (também conhecidas como radioimunoconjugados) são projetadas para direcionar uma proteína ou receptor que é regulado positivamente em um estado de doença para fornecer uma carga radioativa para matar células de interesse (radioimunoterapia). O processo de entrega dessa carga útil, via decaimento radioativo, produz a emissão de uma partícula alfa, beta ou gama ou elétron Auger que pode causar efeitos diretos no DNA (como quebras de DNA de fita simples ou dupla) ou efeitos indiretos, como efeitos de stand-by ou crossfire.

[00114] Os radioimunoconjugados normalmente contêm uma fração de direcionamento biológico, um radioisótopo e um conjugado que liga os dois. Os conjugados são formados quando um quelato bifuncional é anexado à molécula de direcionamento

biológico, de modo que as alterações estruturais no composto são mínimas, mantendo a afinidade do alvo. Uma vez radiomarcado, o radioimunoconjugado final é formado.

[00115] Quelatos bifuncionais contêm estruturalmente um quelato, o vinculador e um grupo de reticulação (Figura 1). Ao desenvolver novos quelatos bifuncionais, a maioria dos esforços se concentra na fração quelante da molécula. Vários exemplos de quelatos bifuncionais foram descritos com várias estruturas cíclicas e acíclicas que quando conjugadas a uma fração alvo. [Bioconjugate Chem. 2000, 11, 510-519, Bioconjugate Chem.2012, 23, 1029-1039, Mol Imaging Biol (2011) 13: 215-221, Bioconjugate Chem.2002, 13, 110-115]

[00116] Um dos principais fatores do desenvolvimento de radioimunoconjugados seguros e eficazes é maximizar a eficácia e minimizar a toxicidade fora do alvo no tecido normal. Embora essa declaração seja um dos principais inquilinos do desenvolvimento de novos medicamentos, o aplicativo à radioimunoterapêutica apresenta novos desafios. Os radioimunoconjugados não precisam bloquear um receptor, conforme necessário com um anticorpo terapêutico, ou liberar a carga útil citotóxica intracelular, conforme necessário com um conjugado de droga anticorpo, a fim de ter eficácia terapêutica. No entanto, a emissão da partícula tóxica é um evento que ocorre como resultado de decaimento de primeira ordem (radioativo) e pode ocorrer aleatoriamente em qualquer

lugar do corpo após a administração. Uma vez que a partícula é liberada, pode ocorrer danos às células circundantes dentro da faixa de emissão, levando ao potencial de toxicidade fora do alvo. Portanto, limitar a exposição dessas emissões ao tecido normal é a chave para o desenvolvimento de novos medicamentos [Bioconjugate Chem. 2006, 17, 1551-1560, Bioconjugate Chem. 2003, 14, 927-933].

[00117] Um método potencial para reduzir a exposição fora do alvo é remover a radioatividade de forma mais eficaz do corpo. O mecanismo mais óbvio é aumentar a taxa de depuração do agente de direcionamento biológico. Essa abordagem também provavelmente requer a identificação de maneiras de reduzir a meia-vida do biológico, que é um tópico não bem descrito para os agentes de direcionamento biológico. Independentemente do mecanismo, o aumento da depuração do medicamento também afetará negativamente a farmacodinâmica/eficácia, pois a remoção mais rápida do medicamento do corpo reduzirá a concentração efetiva no local da ação, o que, por sua vez, exigiria uma dose total mais alta e não alcançaria os resultados desejados de reduzir a dose radioativa total ao tecido normal.

[00118] Outros esforços concentraram-se em acelerar o metabolismo da fração da molécula que contém a fração radioativa. Para este fim, foram feitos alguns esforços para aumentar a taxa de clivagem da radioatividade dos agentes de

direcionamento biológico usando o que foi denominado "ligantes cliváveis". Os ligantes cliváveis, no entanto, foram assumidos com significado diferente no que se refere aos radioimunoconjugados. Cornelissen et al. descreveu ligantes cliváveis como aqueles pelos quais o conjugado bifuncional se liga ao agente de direcionamento biológico através de uma cisteína reduzida, enquanto outros descreveram o uso de sistemas cliváveis por enzimas que requerem a coadministração do radioimunoconjugado com um agente/enzima clivante para liberar [Mol Cancer Ther; 12 (1) novembro de 2013, Methods in Molecular Biology, 2009, 539, 191 -21 1, Bioconjugate chemistry, Volume 14, Edição 5, p.927-33 (2003)]. Esses métodos alteram a natureza da fração de direcionamento biológico, no caso da ligação de cisteína, ou não são práticos do ponto de vista do desenvolvimento de medicamentos (sistemas cliváveis por enzimas), pois, no caso das citações fornecidas, esses métodos requerem a administração de 2 agentes.

[00119] O foco das modalidades aqui descritas centra-se na eliminação mais eficaz da radioatividade do corpo após o catabolismo e/ou metabolismo do radioimunoconjugado, fazendo modificações na região de ligação do quelato bifuncional.

[00120] Esta é uma abordagem inovadora, pois parece haver pouca informação descrevendo o impacto in vivo do ligante, especialmente no que se aplica aos radioimunoconjugados. Uma

razão potencial é que, após o catabolismo/metabolismo do radioimunoconjugado, seria de esperar que o conjugado radiomarcado sofresse rápida eliminação sistêmica. A suposição foi ampliada experimentalmente quando o quelato bifuncional foi administrado sozinho; limpou a corrente sanguínea mais rápido que o radioimunoconjugado com o mesmo quelato bifuncional. Com base nesses dados, seria de esperar que, após o catabolismo/metabolismo do radioimunoconjugado, o metabólito contendo o quelato bifuncional também fosse rapidamente eliminado.

[00121] Contudo, a depuração rápida dos metabolitos que contêm o conjugado radiomarcado não ocorre necessariamente in vivo. Com base nos resultados descritos abaixo, a região de ligação dos quelatos bifuncionais pode impactar diretamente a eliminação da radioatividade do corpo após o catabolismo do radioconjugado, sem afetar as propriedades gerais in vitro ou a farmacocinética e farmacodinâmica in vivo do radioimunoconjugado. Os dados são apresentados abaixo que demonstram que certos quelatos bifuncionais disponíveis comercialmente produzem uma taxa mais lenta e uma menor extensão de eliminação da radioatividade total do corpo quando comparados às modalidades descritas neste documento.

[00122] Os perfis de excreção das modalidades descritas nos Exemplos representam descobertas inesperadas. Como

relatado anteriormente, Quadri e Vriesendorp [Q. J. Nucl. Med. 1998, 42, 250-261], modificações simples na região ligante do quelato bifuncional, independentemente de sua hidrofobicidade, não afetaram a excreção urinária da radioatividade. Os resultados fornecidos abaixo indicam claramente que os ligantes hidrofóbicos e hidrofílicos podem afetar os padrões de excreção. Além disso, os Exemplos abaixo demonstram que a depuração hepatobiliar também desempenha um papel na excreção.

[00123] Portanto, através das modalidades descritas neste documento, foram identificados quelatos bifuncionais, quando ligados a frações de direcionamento biológico, que alcançam uma redução da radioatividade total do corpo aumentando a extensão da excreção dos produtos catabólicos/metabólicos, mantendo a farmacocinética da molécula intacta quando em comparação com quelatos bifuncionais semelhantes no domínio público. Determinou-se que essa redução na radioatividade total do corpo se deve à liberação de subprodutos catabólicos/metabólicos e não afeta as outras propriedades in vitro e in vivo, como grau de especificidade (ligação in vitro), retenção celular e tumor captação in vivo. Quando tomadas em conjunto, essas modalidades alcançam as propriedades desejadas dos radioimunoconjugados, reduzindo a carga corporal de radioatividade, mantendo a atividade no alvo.

Frações terapêuticas e por direcionamento

[00124] As frações terapêuticas incluem qualquer molécula ou qualquer parte de uma molécula que confere um benefício terapêutico. Em algumas modalidades, a fração terapêutica é uma proteína ou polipeptídeo, por exemplo, um anticorpo, um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, a fração terapêutica é uma molécula pequena. Frações alvo incluem qualquer molécula ou qualquer parte de uma molécula que se ligue a um determinado alvo. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é uma proteína ou polipeptídeo, como anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, nanocorpos, afficorpos e sequências de consenso dos domínios da fibronectina tipo I II (por exemplo, Centyrinas ou Adnectinas).

Polipeptídeos

[00125] Os polipeptídeos incluem, por exemplo, qualquer um de uma variedade de agentes hematológicos (incluindo, por exemplo, eritropoietina, fatores de coagulação do sangue, etc.), interférons, fatores estimuladores de colônias, anticorpos, enzimas e hormônios. A identidade de um polipeptídeo específico não se destina a limitar a presente divulgação, e qualquer polipeptídeo de interesse pode ser um polipeptídeo nos presentes métodos.

[00126] Um polipeptídeo de referência aqui descrito pode incluir um domínio de ligação ao alvo que se liga a um alvo

de interesse (por exemplo, se liga a um antígeno). Por exemplo, um polipeptídeo, como um anticorpo, pode se ligar a um polipeptídeo transmembranar (por exemplo, receptor) ou ligante (por exemplo, um fator de crescimento). Alvos moleculares exemplares (por exemplo, antígenos) para polipeptídeos aqui descritos (por exemplo, anticorpos) incluem proteínas de CD como CD2, CD3, CD4, CD8, CD11, CD19, CD20, CD22, CD25, CD33, CD34, CD40, CD52; membros da família de receptores ErbB, tais como o receptor EGF (EGFR, HER1, ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) ou receptor HER4 (ErbB4); receptores de macrófagos tais como CRIg; fatores de necrose tumoral como TNF α ou TRAIL/Apo-2; moléculas de adesão celular, como LFA-1, Mad, p150,95, VLA-4, ICAM-1, VCAM e integrina $\alpha\beta$ 3, incluindo suas subunidades α ou β (por exemplo, anti-CD11a, anti-CD18 ou anti-CD11b anticorpos); fatores de crescimento e receptores como EGF, FGFR (por exemplo, FGFR3) e VEGF; IgE; citocinas como IL1; receptores de citocinas tais como receptor de IL2; antígenos de grupos sanguíneos; receptor flk2/flt3; receptor de obesidade (OB); receptor mpl; CTLA-4; proteína C; neutropilinas; efrinas e receptores; netrinas e receptores; fenda e receptores; quimiocinas e receptores de quimiocinas tais como CCL5, CCR4, CCR5; beta amilóide; fatores de complemento, como fator de complemento D; lipoproteínas, tais como LDL oxidado (oxLDL); linfotoxinas, como a linfotoxina alfa (LTa). Outros alvos

moleculares incluem Tweak, B7RP-1, proproteína convertase subtilisina/cexina tipo 9 (PCSK9), esclerostina, c-kit, Tie-2, c-fms e anti-M1.

Anticorpos

[00127] Um anticorpo IgG consiste em duas cadeias polipeptídicas leves idênticas e duas cadeias pesadas polipeptídicas idênticas ligadas entre si por ligações dissulfeto. O primeiro domínio localizado no terminal amino de cada cadeia é variável na sequência de aminoácidos, fornecendo as especificidades de ligação ao anticorpo encontradas em cada anticorpo individual. São conhecidas como regiões variável pesada (VH) e variável leve (VL). Os outros domínios de cada cadeia são relativamente invariáveis na sequência de aminoácidos e são conhecidos como regiões pesada constante (CH) e luz constante (CL). Para um anticorpo IgG, a cadeia leve inclui uma região variável (VL) e uma região constante (CL). Uma cadeia pesada de IgG inclui uma região variável (VH), uma primeira região constante (CH1), uma região de dobradiça, uma segunda região constante (CH2) e uma terceira região constante (CH3). Nos anticorpos IgE e IgM, a cadeia pesada inclui uma região constante adicional (CH4).

[00128] Os anticorpos aqui descritos podem incluir, por exemplo, anticorpos monoclonais, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos, anticorpos humanos, anticorpos

humanizados, anticorpos camelídeos, anticorpos quiméricos, Fvs de cadeia única (scFv), Fvs ligados a dissulfeto (sdFv) e anti-idiotípicos anticorpos (anti-Id) e fragmentos de ligação ao antígeno de qualquer um dos anteriores. Os anticorpos podem ser de qualquer tipo (por exemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), classe (por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) ou subclasse.

[00129] O termo "fragmento de ligação ao antígeno" de um anticorpo, como aqui utilizado, refere-se a um ou mais fragmentos de um anticorpo que retêm a capacidade de se ligar especificamente a um antígeno. Exemplos de fragmentos de ligação abrangidos pelo termo "fragmento de ligação ao antígeno" de um anticorpo incluem um fragmento Fab, um fragmento F(ab')₂, um fragmento Fd, um fragmento Fv, um fragmento scFv, um fragmento dAb (Ward et al. , (1989) Nature 341: 544-546) e uma região determinante de complementaridade isolada (CDR). Estes fragmentos de anticorpo podem ser obtidos utilizando técnicas convencionais conhecidas pelos especialistas na matéria e os fragmentos podem ser rastreados quanto à utilidade da mesma maneira que os anticorpos intactos.

[00130] Os anticorpos ou fragmentos aqui descritos podem ser produzidos por qualquer método conhecido na técnica para a síntese de anticorpos (ver, por exemplo, Harlow et al., Anticorpos: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor

Laboratory Press, 2^a ed. 1988); Brinkman et al., 1995, J. Immunol. Methods 182: 41 -50; WO 92/22324; WO 98/46645). Os anticorpos quiméricos podem ser produzidos usando os métodos descritos em, por exemplo, Morrison, 1985, Science 229: 1202, e anticorpos humanizados por métodos descritos em, por exemplo, Pat. No. 6.180.370.

[00131] Anticorpos adicionais aqui descritos são anticorpos biespecíficos e anticorpos multivalentes, como descrito em, por exemplo, Segal et al., J. Immunol. Methods 248: 1-6 (2001); e Tutt et al., J. Immunol. 147: 60 (1991).

Fator de crescimento de anticorpo (IGF-1 R) semelhante à insulina 1

[00132] O receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 é uma proteína transmembranar encontrada na superfície das células humanas ativada pelo fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e 2 (IGF-2). O IGF-1 R está implicado em vários cânceres, incluindo câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de próstata, câncer de cólon, sarcoma e carcinoma adrenocortical, níveis aumentados de IGF-1R são expressos na superfície das células tumorais desses cânceres.

[00133] Em algumas modalidades, o anticorpo, ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo, liga-se especificamente ao receptor de fator de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF-1R).

Nanocorpos

[00134] Nanocorpos são fragmentos de anticorpos que consistem em um único domínio de anticorpo monomérico variável. Nanocorpos também podem ser referidos como anticorpos de domínio único. Como anticorpos, os nanocorpos se ligam seletivamente a um antígeno específico. Nanocorpos podem ser domínios variáveis de cadeia pesada ou domínios de cadeia leve. Os nanocorpos podem ocorrer naturalmente ou ser o produto da engenharia biológica. Os nanocorpos podem ser manipulados biologicamente por mutagênese direcionada ao local ou triagem mutagênica (por exemplo, exibição de fagos, exibição de leveduras, exibição bacteriana, exibição de mRNA, exibição de ribossomo).

Afficorpos

[00135] Afficorpos são polipeptídeos ou proteínas modificadas para se ligar a um antígeno específico. Como tal, pode-se considerar que os affins imitam certas funções dos anticorpos. Os anticorpos podem ser variantes de engenharia do domínio B na região de ligação à imunoglobulina da proteína estafilocócica A. Os anticorpos podem ser variantes de engenharia do domínio Z, um domínio B que tem menor afinidade para a região Fab. Os anticorpos podem ser manipulados biologicamente por mutagênese dirigida ao local ou triagem mutagênica (por exemplo, exibição de fagos,

exibição de leveduras, exibição bacteriana, exibição de mRNA, exibição de ribossomo).

[00136] Moléculas do organismo que mostram ligação específica a uma variedade de proteínas diferentes (por exemplo, insulina, fibrinogênio, transferrina, fator de necrose tumoral- α , IL-8, gp120, CD28, albumina sérica humana, IgA, IgE, IgM, HER2 e EGFR) foram geradas, demonstrando afinidades (K_d) na faixa de μM a pM.

Domínios de fibronectina tipo III

[00137] O domínio da fibronectina tipo III é um domínio proteico evolutivamente conservado encontrado em uma ampla variedade de proteínas extracelulares. O domínio da fibronectina tipo III tem sido usado como estrutura molecular para produzir moléculas capazes de se ligar seletivamente a um antígeno específico. Variantes dos domínios da fibronectina tipo III (FN3) que foram modificadas para ligação seletiva também podem ser chamadas de monocorpos. Os domínios FN3 podem ser manipulados biologicamente por mutagênese direcionada ao local ou triagem mutagênica (por exemplo, exibição CIS, exibição fágica, exibição de levedura, exibição bacteriana, exibição de mRNA, exibição de ribossomo).

Polipeptídeos modificados

[00138] Os polipeptídeos da invenção podem ter uma sequência de aminoácidos modificada. Os polipeptídeos

modificados podem ser substancialmente idênticos ao polipeptídeo de referência correspondente (por exemplo, a sequência de aminoácidos do polipeptídeo modificado pode ter pelo menos 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade com a sequência de aminoácidos do polipeptídeo de referência). Em certas modalidades, a modificação não destrói significativamente uma atividade biológica desejada. A modificação pode reduzir (por exemplo, pelo menos 5%, 10%, 20%, 25%, 35%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% ou 95%), pode ter nenhum efeito ou pode aumentar (por exemplo, pelo menos 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 200%, 500% ou 1000%) a atividade biológica do polipeptídeo original. O polipeptídeo modificado pode ter ou otimizar uma característica de um polipeptídeo, como estabilidade in vivo, biodisponibilidade, toxicidade, atividade imunológica, identidade imunológica e propriedades de conjugação.

[00139] As modificações incluem aquelas por processos naturais, como processamento pós-tradução ou por técnicas de modificação química conhecidas na técnica. Podem ocorrer modificações em qualquer lugar de um polipeptídeo, incluindo o esqueleto do polipeptídeo, as cadeias laterais de aminoácidos e o terminal amino ou carboxi. O mesmo tipo de modificação pode estar presente no mesmo ou em vários graus em vários locais em um determinado polipeptídeo, e um polipeptídeo pode conter mais de um tipo de modificação. Os

polipeptídeos podem ser ramificados como resultado da ubiquitinação e podem ser cíclicos, com ou sem ramificação. Os polipeptídeos cíclicos, ramificados e ramificados podem resultar de processos naturais pós-traducionais ou podem ser produzidos sinteticamente. Outras modificações incluem pegilação, acetilação, acilação, adição do grupo acetomidometil (Acm), ADP-ribosilação, alquilação, amidação, biotinilação, carbamoilação, carboxietilação, esterificação, ligação covalente a flavin, ligação covalente a uma fração heme, ligação covalente de um nucleotídeo ou derivado nucleotídico, ligação covalente de fármaco, ligação covalente de um marcador (por exemplo, fluorescente ou radioativo), ligação covalente de um lipídeo ou derivado lipídico, ligação covalente de fosfatidilinositol, reticulação, ciclização, formação de ligação dissulfeto, desmetilação, formação de ligações cruzadas covalentes, formação de cistina, formação de piroglutamato, formilação, gama-carboxilação, glicosilação, formação de âncora GPI, hidroxilação, iodação, metilação, miristoilação, oxidação, processamento proteolítico, fosforilação, prenilação, racemização, selenoilação, sulfatação, transferência de RNA mediado adição de aminoácidos a proteínas como arginilação e ubiquitinação.

[00140] Um polipeptídeo modificado também pode incluir uma inserção, deleção ou substituição de aminoácido,

conservadora ou não conservadora (por exemplo, D-aminoácidos, desaminoácidos) na sequência do polipeptídeo (por exemplo, onde essas alterações não alteram substancialmente a atividade biológica do polipeptídeo). Em particular, a adição de um ou mais resíduos de cisteína ao terminal amino ou carboxi de qualquer um dos polipeptídeos da invenção pode facilitar a conjugação desses polipeptídeos por, por exemplo, ligação dissulfeto. Por exemplo, um polipeptídeo pode ser modificado para incluir um único resíduo de cisteína no terminal amino ou um único resíduo de cisteína no terminal carboxi. As substituições de aminoácidos podem ser conservadoras (isto é, em que um resíduo é substituído por outro do mesmo tipo ou grupo geral) ou não conservadoras (isto é, em que um resíduo é substituído por um aminoácido de outro tipo). Além disso, um aminoácido de ocorrência natural pode ser substituído por um aminoácido de ocorrência não natural (isto é, substituição de aminoácido conservador de ocorrência não natural ou uma substituição de aminoácido não conservador de ocorrência não natural).

[00141] Os polipeptídeos produzidos sinteticamente podem incluir substituições de aminoácidos não codificados naturalmente pelo DNA (por exemplo, aminoácido de ocorrência não natural ou não natural). Exemplos de aminoácidos de ocorrência não natural incluem D-aminoácidos, aminoácidos protegidos por N, um aminoácido com um grupo acetilaminometil

ligado a um átomo de enxofre de uma cisteína, um aminoácido peguilado, os aminoácidos ômega da fórmula $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ em que n é 2-6, aminoácidos não polares neutros, como sarcosina, t-butil alanina, t-butil glicina, N-metil isoleucina e norleucina. A fenilglicina pode substituir Trp, Tyr ou Phe; citrulina e sulfóxido de metionina são neutros, não polares, o ácido cisteico é ácido e a ornitina é básica. A prolina pode ser substituída por hidroxiprolina e reter as propriedades que conferem conformação.

[00142] Os análogos podem ser gerados por mutagênese substitucional e reter a atividade biológica do polipeptídeo original. Exemplos de substituições identificadas como "substituições conservadoras" são mostradas na Tabela 1. Se tais substituições resultarem em uma mudança não desejada, então outro tipo de substituições, denominado "substituições exemplares" na Tabela 1, ou como descrito aqui mais adiante em referência ao aminoácido são introduzidas e os produtos selecionados.

Tabela 1: Substituições de aminoácidos

Resíduo original	Substituição exemplar	Substituição Conservadora
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg	Gln

Resíduo original	Substituição exemplar	Substituição Conservadora
Asp (D)	Glu	Glu
Cys (C)	Ser	Ser
Gln (Q)	Asn	Asn
Glu (E)	Asp	Asp
Gly (G)	Pro	Pro
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe, norleucina	Leu
Leu (L)	Norleucina, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys (K)	Arg, Gln, Asn	Arg
Met (M)	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala	Leu
Pro (P)	Gly	Gly
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala, norleucina	Leu

[00143] Modificações substanciais na função ou identidade imunológica são realizadas selecionando-se substituições que diferem significativamente em seus efeitos na manutenção (a) da estrutura da espinha dorsal do polipeptídeo na área da substituição, por exemplo, como uma folha ou conformação helicoidal, (b) a carga ou hidrofobicidade da molécula no local alvo, ou (c) a maior parte da cadeia lateral.

Grupos de reticulação

[00144] Um grupo de reticulação é um grupo reativo capaz de unir duas ou mais moléculas por uma ligação covalente. Grupos de reticulação podem ser usados para conectar a fração ligante e quelante a uma fração terapêutica ou de direcionamento. Grupos de reticulação também podem ser usados para conectar o radical ligante e quelante a um alvo in vivo. Em algumas modalidades, o grupo de reticulação é um grupo de reticulação amino-reativo ou tiol-reativo ou um acoplamento mediado por sortase. Em algumas modalidades, o grupo de reticulação amino reativo, reativo à metionina ou reativo ao tiol compreende um éster ativado, como éster de hidroxissuccinimida, éster 2,3,5,6-tetrafluorofenol, éster 4-nitrofenol ou um imidato, anidrido, tiol, dissulfeto, maleimida, azida, alquino, alquino deformação, alqueno deformação, halogênio, sulfonato, haloacetil, amina, hidrazida, diazirina, fosfina, tetrazina, isotiocianato ou oxaziridina. Em algumas modalidades, a sequência de

reconhecimento de sortase pode compreender uma sequência terminal de glicina-glicina-glicina (GGG) e/ou LPTXG, em que X é qualquer aminoácido. A pessoa versada na técnica entenderá que o uso de grupos de reticulação na prática da invenção não está limitado às construções específicas aqui divulgadas, mas pode incluir outros grupos de reticulação conhecidos.

Agentes de detecção

[00145] Um agente de detecção é uma molécula ou átomo que é administrado conjugado a um polipeptídeo, por exemplo, um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno, e é útil no diagnóstico de uma doença, localizando as células que contêm o antígeno, planejamento de tratamento com radiação ou tratamento de uma doença. Os agentes de detecção úteis incluem, entre outros, radioisótopos, corantes (como o complexo biotina-estreptavidina), agentes de contraste, compostos ou moléculas fluorescentes, agentes luminescentes e agentes de aprimoramento (por exemplo, íons paramagnéticos) para ressonância magnética (Ressonância magnética). Para carregar um componente polipeptídico com um agente de detecção, pode ser necessário reagir com um reagente com um ligante ao qual está ligado o agente de detecção ou vários agentes de detecção.

Radioisótopos e radionuclídeos

[00146] Os radioisótopos e radionuclídeos conhecidos na técnica por sua utilidade como agentes de detecção incluem, mas não estão limitados a, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{203}Pb , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{201}Tl .

Frações quelantes

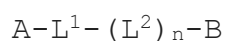
[00147] As frações quelantes são conhecidas na técnica por sua utilidade, pois os agentes de detecção incluem, mas não estão limitados a, DOTA (ácido 1, 4, 7, 10-tetraazaciclododecano-1, 4, 7, 10-tetraacético), DOTMA (1 R, Ácido 4R, 7R, 10R) $-\alpha$, α' , α'' , α''' -tetrametil-1, 4, 7, 10-tetraazaciclododecano-1, 4, 7, 10-tetraacético, DOTAM (1, 4, 7, 10-tetraquis (carbamoilmetil) -1, 4, 7, 10-tetraazaciclododecano), DOTPA (1, 4, 7, 10-tetraazaciclododecano-1, 4, 7, 10-tetra-propilônico), ácido D03AM-acético (2- Ácido (4, 7, 10-tris (2-amino-2-oxoetil) -1, 4, 7, 10-tetraazaciclododecan-1-il) acético), anidrido DOTA-GA (2, 2', 2'' - (Ácido 10- (2, 6-dioxotetra-hidro-2H-piran-3-il) -1, 4, 7, 10-tetraazaciclododecano-1, 4, 7-triil) triacético, DOTP (1, 4, 7, 10-tetraazaciclododecano -1, 4, 7, 10-tetra (ácido metileno fosfônico)), DOTMP (ácido 1, 4, 6, 10-tetraazaciclododecano-1, 4, 7, 10-tetrametileno

fosfônico, DOTA-4AMP (1,4,7, Ácido 10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraquis (ácido acetamido-metilenofosfônico), CB-TE2A (ácido 1,4,8,11-tetraazabiciclo [6.6.2] hexadecano-4,11-diacético) , NOTA (ácido 1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-triacético), NOTP (1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-tri (ácido metileno fosfônico), TETPA (1,4, Ácido 8,1 1-tetraazaciclotetradecano-1,4,8,1-ácido tetrapropiônico), TETA (ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,4,8,11-tetra-acético), HEHA (1,4, 7,10,13,16-hexaazaciclohexadecano-1,4,7,10,13,16-hexaacético), PEPA (1,4,7,10,13-pentaazaciclopentadecano-N, N', N'', N''', N''''- ácido pentaacético), H₄octapa (N, N'-bis(6-carboxi-2-piridilmetil)-etilenodiamina-N, N'-diacético), H₂dedpa (1,2-[[6-(carboxi)-piridin-2-il]-metilamino] etano), H₆fospa (N, N'-(metilenofosfonato)-N, N'-[6-(metoxicarbonil) piridin-2-il]-metil-1, 2-diaminoetano), TTHA (trietilenotetramina-N, N, N', N'', N''', N''''- ácido hexaacético), DO2P (ácido tetraazaciclododecano-dimetanofosfônico), HP-D03A (hidroxipropiltetraetacetacetodacetodacetamida), ácido), Deferoxamina, DTPA (ácido dietilenotriaminopentaacético), DTPA-BMA (dietilenotriaminopentaa) ácido cético-bismetilamida), HOPO (hidroxipiridinonas de octadentato) ou porfirinas. Os grupos quelantes podem ser usados em combinações de quelato metálico com metais, como manganês, ferro e gadolínio e isótopos (por

exemplo, isótopos na faixa de energia geral de 60 a 4.000 keV), como ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{97}Ru , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Tb , ^{149}Pm , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{199}Au , ^{201}Tl , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{225}Ac e ^{227}Th .

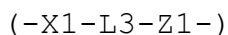
Ligantes

[00148] Os ligantes da invenção podem ter a estrutura da Fórmula I:



Fórmula I

em que A é uma fração quelante ou um seu complexo metálico;
 L^1 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil opcionalmente substituído, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquil substituído, aril ou heteroaril substituído;
 B é a é uma fração terapêutica, uma fração de direcionamento ou grupo de reticulação,
 ou um seu sal farmacologicamente aceitável;
 n é 1-5;
 cada L^2 , independentemente, tem a estrutura:



Fórmula II

[00149] em que X^1 é $\text{C}=\text{O}(\text{NR}^1)$, $\text{C}=\text{S}(\text{NR}^1)$, $\text{OC}=\text{O}(\text{NR}^1)$, $\text{NR}^1\text{C}=\text{O}(\text{O})$, $\text{NR}^1\text{C}=\text{O}(\text{NR}^1)$, $-\text{CH}_2\text{PhC}=\text{O}(\text{NR}^1)$, $-\text{CH}_2\text{Ph}(\text{NH})\text{C}=\text{S}(\text{NR}^1)$, O, NR^1 e R^1 é H ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil opcionalmente substituído ou heteroalquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente substituído, aril ou heteroaril substituído;

[00150] L³ é alquil C₁-C₅₀ opcionalmente substituído ou heteroalquil C₁-C₅₀ opcionalmente substituído ou polietileno glicol C₅-C₂₀; Z¹ é CH₂, C=O, C=S, OC=O, NR¹C=O, NR¹ e R¹ é um hidrogênio ou C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, pirrolidina-2,5-diona.

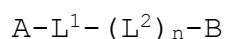
[00151] Os conjugados da invenção compreendem três módulos distintos que juntos resultam em sua eficácia aumentada em comparação com os conhecidos na técnica.

1. Fração quelante ou complexo metálico:

[00152] O módulo A é incluído para incorporação de um agente de detecção (por exemplo, uma fração quelante ou complexo metálico). Um complexo metálico pode incluir um radionuclídeo de imagem.

2. Vinculadores:

[00153] Os ligantes da invenção têm a estrutura da Fórmula I:



Fórmula I

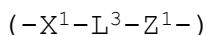
em que A é uma fração quelante ou um seu complexo metálico;

L¹ é C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, C₁-C₆ heteroalquil substituído, aril ou heteroaril substituído;

B é a é uma fração terapêutica, uma fração de direcionamento ou grupo de reticulação, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

N é 1-5

cada L^2 , independentemente, tem a estrutura:



Fórmula II

[00154] em que X^1 é $C=O(NR^1)$, $C=S(NR^1)$, $OC=O(NR^1)$, $NR^1C=O(O)$, $NR^1C=O(NR^1)$, $-CH_2PhC=O(NR^1)$, $-CH_2Ph(NH)C=S(NR^1)$, O, NR^1 e R^1 é H ou alquil C_1-C_6 opcionalmente substituído ou C_1-C_6 heteroalquil opcionalmente substituído, aril ou heteroaril substituído;

[00155] L^3 é C_1-C_{50} alquil opcionalmente substituído ou C_1-C_{50} heteroalquil opcionalmente substituído ou C_5-C_{20} polietileno glicol;

[00156] Z^1 é CH_2 , $C=O$, $C=S$, $OC=O$, $NR^1C=O$, NR^1 e R^1 é um hidrogênio ou alquil C_1-C_6 opcionalmente substituído, pirrolidina-2,5-diona.

3. Fração terapêutica, por alvo ou grupo de reticulação:

[00157] O Módulo B é uma fração terapêutica (por exemplo, anticorpos, fragmentos de ligação ao antígeno), uma fração de direcionamento (por exemplo, nanocorpos, aficorpos, sequências de consenso dos domínios da fibronectina tipo III) ou um grupo de reticulação (por exemplo, reativo a

amino, reativo a tiol) grupo de reticulação ou um acoplamento mediado por sortase).

Administração e dosagem

[00158] A presente invenção também apresenta composições farmacêuticas que contêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. A composição pode ser formulada para uso em uma variedade de sistemas de administração de drogas. Um ou mais excipientes ou veículos fisiologicamente aceitáveis também podem ser incluídos na composição para formulação adequada. As formulações adequadas para uso na presente invenção são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadélfia, PA, 17^a ed., 1985. Para uma breve revisão dos métodos para administração de medicamentos, ver, por exemplo, Langer (Science 249: 1527- 1533, 1990).

[00159] As composições farmacêuticas destinam-se à administração parentérica, intranasal, tópica, oral ou local, tal como por meios transdérmicos, para tratamento profilático e/ou terapêutico. As composições farmacêuticas podem ser administradas parentericamente (por exemplo, por injeção intravenosa, intramuscular ou subcutânea), ou por ingestão oral, ou por aplicação tópica ou injeção intra-articular em áreas afetadas pela condição vascular ou câncer. As vias de administração adicionais incluem administração por inalação intravascular, intra-arterial, intratumoral,

intraperitoneal, intraventricular, intraepidural, bem como nasal, oftalmológica, intrascleral, intraorbital, retal, tópica ou em aerossol. A administração de liberação sustentada também é especificamente incluída na invenção, por meios como injeções de depósito ou implantes ou componentes erodíveis. Assim, a invenção fornece composições para administração parentérica que incluem os agentes mencionados acima dissolvidos ou suspensos em um veículo aceitável, preferencialmente um veículo aquoso, por exemplo, água, água tamponada, solução salina ou PBS, entre outros. As composições podem conter substâncias auxiliares farmacologicamente aceitáveis, conforme necessário para aproximar condições fisiológicas, tais como agentes de ajuste e tampão de pH, agentes de ajuste de tonicidade, agentes umectantes ou detergentes, entre outros. A invenção também fornece composições para administração oral, que podem conter ingredientes inertes, como aglutinantes ou agentes de enchimento, para a formulação de uma forma de dosagem unitária, como um comprimido ou uma cápsula. Além disso, esta invenção fornece composições para administração local, que podem conter ingredientes inertes, como solventes ou emulsificantes, para a formulação de um creme, uma pomada, um gel, uma pasta ou um colírio.

[00160] Estas composições podem ser esterilizadas por técnicas convencionais de esterilização ou podem ser

filtradas esterilmente. As soluções aquosas resultantes podem ser empacotadas para uso como são, ou liofilizadas, sendo a preparação liofilizada combinada com um veículo aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações estará tipicamente entre 3 e 11, mais preferencialmente entre 5 e 9 ou entre 6 e 8, e mais preferencialmente entre 6 e 7, como 6 a 6.5. As composições resultantes na forma sólida podem ser embaladas em várias unidades de dose única, cada uma contendo uma quantidade fixa do (s) agente (s) acima mencionado (s), tal como em uma embalagem selada de comprimidos ou cápsulas. A composição na forma sólida também pode ser embalada em um recipiente para uma quantidade flexível, como em um tubo que pode ser espremido, projetado para um creme ou pomada de aplicação tópica.

[00161] As composições contendo uma quantidade eficaz podem ser administradas para planejamento de tratamento de radiação, diagnóstico ou tratamentos terapêuticos. Quando administrado para fins de planejamento ou diagnóstico de tratamento de radiação, o conjugado é administrado a um indivíduo em uma dose efetivamente diagnosticada e/ou em uma quantidade eficaz para determinar a dose terapeuticamente eficaz. Em aplicações terapêuticas, as composições são administradas a um indivíduo (por exemplo, um humano) que já sofre de uma condição (por exemplo, câncer) em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos parcialmente interromper

os sintomas do distúrbio e suas complicações. Uma quantidade adequada para atingir esse objetivo é definida como uma "quantidade terapeuticamente eficaz", uma quantidade de um composto suficiente para melhorar substancialmente pelo menos um sintoma associado à doença ou a uma condição médica. Por exemplo, no tratamento de câncer, um agente ou composto que diminua, impeça, atrase, suprima ou prenda qualquer sintoma da doença ou condição seria terapeuticamente eficaz. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente ou composto não é necessária para curar uma doença ou condição, mas fornecerá um tratamento para uma doença ou condição de modo que o início da doença ou condição seja atrasado, dificultado ou impedido, ou a doença ou condição os sintomas são melhorados ou o termo da doença ou condição é alterado ou, por exemplo, é menos grave ou a recuperação é acelerada em um indivíduo. Os conjugados da invenção podem ser utilizados para o tratamento de câncer, administrando a um indivíduo uma primeira dose de qualquer um dos conjugados ou composições anteriores em uma quantidade eficaz para o planejamento de tratamento por radiação, seguido pela administração de uma segunda dose de qualquer um dos conjugados anteriores ou composições numa quantidade terapeuticamente eficaz.

[00162] Os valores efetivos para esses usos podem depender da gravidade da doença ou condição e do peso e estado geral

do indivíduo. A quantidade terapeuticamente eficaz das composições da invenção e usada nos métodos desta invenção aplicados a mamíferos (por exemplo, seres humanos) pode ser determinada pelo especialista na técnica, levando em consideração as diferenças individuais em idade, peso e condição da mamífero. Como certos conjugados da invenção exibem uma capacidade aprimorada de direcionar as células cancerígenas e de residualizar, a dosagem dos compostos da invenção pode ser menor que (por exemplo, menor ou igual a cerca de 90%, 75%, 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% ou 0,1% da) dose equivalente necessário para um efeito terapêutico do agente não conjugado. Os agentes da invenção são administrados a um indivíduo (por exemplo, um mamífero, como um humano) em uma quantidade eficaz, que é uma quantidade que produz um resultado desejável em um indivíduo tratado. Quantidades terapeuticamente eficazes também podem ser determinadas empiricamente pelos versados na técnica.

[00163] Administrações únicas ou múltiplas das composições da invenção, incluindo uma quantidade eficaz, podem ser realizadas com níveis e padrão de dose selecionados pelo médico assistente. A dose e o esquema de administração podem ser determinados e ajustados com base na gravidade da doença ou condição do indivíduo, que pode ser monitorada ao longo

do curso do tratamento, de acordo com os métodos comumente praticados pelos médicos ou aqueles aqui descritos.

[00164] Os conjugados da presente invenção podem ser utilizados em combinação com métodos convencionais de tratamento ou terapia ou podem ser utilizados separadamente dos métodos convencionais de tratamento ou terapia.

[00165] Quando os compostos desta invenção são administrados em terapias combinadas com outros agentes, eles podem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente a um indivíduo. Alternativamente, as composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser compostas por uma combinação de um composto da presente invenção em associação com um excipiente farmacologicamente aceitável, como descrito aqui, e outro agente terapêutico ou profilático conhecido na técnica.

[00166] Por "anti-proliferativo" ou "agente anti-proliferativo", como aqui utilizado de forma intercambiável, entende-se qualquer agente anticâncer, incluindo os agentes anti-proliferativo listados na Tabela 2, qualquer um dos quais pode ser usado em combinação com um conjugado da invenção para tratar as condições médicas citadas aqui em. Os agentes anti-proliferativo também incluem derivados de organo-platina, derivados de naftoquinona e benzoquinona, ácido crisofânico e derivados de antroquinona.

[00167] Por "agente imunorregulador" ou "agente imunomodulador", como usados aqui de forma intercambiável, entende-se qualquer imunomodulador, incluindo aqueles listados na Tabela 2, qualquer um dos quais pode ser usado em combinação com um conjugado da invenção para tratar as condições médicas citadas aqui em.

[00168] Como aqui utilizado, "sensibilizador de radiação" inclui qualquer agente que aumenta a sensibilidade das células cancerígenas à terapia de radiação. Os sensibilizadores da radiação podem incluir, mas não estão limitados a, 5'fluorouracil, análogos da platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina), gemcitabina, antagonistas do EGFR (por exemplo, cetuximabe, gefitinibe), inibidores da farnesiltransferase, inibidores da COX-2, antagonistas da bFGF e antagonistas de VEGF.

Tabela 2		
Agentes alquilantes	Busulfan	Clorambucil
	Dacarbazine	Procarbazine
	Ifosfamida	Altretamine
	Hexametilmelamina	Fosfato de estramustina
	Tiotepa	Mecloretamina
	Dacarbazine	Estreptozocina
	Lomustina	Temozolomida
	Ciclofosfamida	semustina

Tabela 2		
Agentes de platina	Espiropatina platina quádrupla Ormapatina Ipropatina picopatina Oxaliplatina Carbopatina	lobapatina (Aeterna) satrapatina (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann- La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Acesso) Cisplatina
Antimetabólitos	Azacitidina Floxuridina 2- Clorodeoxiadenosin a 6-Mercaptopurina 6-tioguanina Cytarabine 2-Fluorodeoxi citidina	Trimetrexato Desoxicoformicina Pentostatina Hidroxiureia decitabina (SuperGen) clofarabina (Bioenvision) irofulven (MGI Pharma)

Tabela 2		
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Tomudex	etinilcitudina (Taiho)
	Fludarabina	Gencitabina
	Raltitrexed	Capecitabine
Inibidores de Topoisomerase	amsacrina	mesilato de exatecano (Daiichi)
	epirrubicina	quinamed (ChemGenex)
	etoposídeo	gimatecan (Sigma-Tau)
	teniposídeo ou mitoxantrone	diflomotecano (Beaufour-lpsen)
	7-etil-10-hidroxi-camptotecina	TAS-103 (Taiho)
	dexrazoxano (TopoTarget)	elsamitrucina (espectro)
	pixantrona (Novuspharma)	J-107088 (Merck & Co)
	análogo da rebeccamicina (Exelixis)	BNP-1350 (Bionumérico)

Tabela 2		
	BBR-3576 (Novuspharma) rubitecan (SuperGen) irinotecano (CPT-11) topotecano	CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko) hidroxicamptotecina (SN-38)
Antibióticos antitumorais	Valrubicina terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina porfiromicina mitoxantrona (novantrona) amonafide	Azonafide Antrapirazol Oxantrazol losoxantrona MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals) Epirubicina Mitoxantrona Doxorrubicina
Antimitótico Agentes	Colchicine Vinblastina	E7010 (Abbott) PG-TXL (Terapêutica Celular)

Tabela 2		
	vindesine	IDN 5109 (Bayer)
	dolastatina 10 (NCI)	A 105972 (Abbott)
	rizoxina (Fujisawa)	A 204197 (Abbott)
	mivobulin (Warner- Lambert)	LU 223651 (BASF)
	cemadotina (BASF)	D 24851 (ASTAMedica)
	RPR 109881 A (Aventis)	ER-86526 (Eisai)
	TXD 258 (Aventis)	combretastatina A4 (BMS)
	epotilona B (Novartis)	isohomohalicondrina -B (PharmaMar)
	T 900607 (Tularik)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	T 138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	criptoficina 52 (Eli Lilly)	IDN-5109 (Indena)
	vinflunina (Fabre)	AVLB (NeuroPharma Presciente)
	auristatina PE (hormônio Teikoku)	azaepotilona B (BMS)

Tabela 2		
	BMS 247550 (BMS)	BNP-7787 (BioNumerik)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4 prodrug (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS) taxoprexina (Protarga)	dolastatin-10 (NIH) CA-4 (OXiGENE)
	SB 408075 (GlaxoSmithKline)	Docetaxel
	Vinorelbina	Vincristine
	Tricostatina A	Paclitaxel
Inibidores da aromatase	Aminoglutotimida atamestano (BioMedicines) Letrozol Anastrozol	YM-511 (Yamanouchi) Formestane Exemestano
Inibidores da timidilato sintase	pemetrexedo (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	nolatrexedo (Eximias) CoFactor™ (Teclas biológicas)
Antagonistas do DNA	trabectedina (PharmaMar)	edotreotida (Novartis)

Tabela 2		
	glufosfamida (Baxter International) albumina + 32P (soluções isotópicas) timectacina (NewBiotics)	mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) 06 benzil guanina (Paligent)
Farnesiltransferase Inibidores	arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Arado de Schering) BAY-43-9006 (Bayer)	tipifarnib (Johnson & Johnson) álcool perilílico (DOR BioPharma)
Inibidores da bomba	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	trihidrocloreto de zosuquidar (Eli Lilly) dicitrato de biricodar (Vertex)

Tabela 2		
Inibidores da histona acetyltransferase	tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	butirato de pivaloiloiloximetil (titânio) depsipeptídeo (Fujisawa)
Inibidores da metaloproteinase	Neovastat (Laboratórios Aeterna) Marimastat (British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Inibidores do ribonucleosídeo reductase	maltolato de gálio (titânio) triapina (Vion)	tezacitabina (Aventis) didox (Moléculas para a saúde)
Agonistas/antagonistas do TNF alfa	virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	revimid (Celgene)
	atrasentan (Abbott)	YM-598 (Yamanouchi)

Tabela 2		
Antagonista do receptor da endotelina A	ZD-4054 (AstraZeneca)	
Agonistas do receptor de ácido retinóico	fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (ligante)	alitretinoína (ligante)
Imuno-moduladores	Interferon oncófago (Antigenics) GMK (progênieis) vacina contra adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) IRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) vacinas synchrovax (CTL Immuno)	terapia de dexossomo (Anosys) pentrix (Australian Cancer Technology) ISF-154 (Tragen) vacina contra o câncer (Intercell) norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progênicos)

Tabela 2		
	vacina contra melanoma (CTL Immuno) Vacina RAS p21 (GemVax) MAGE-A3 (GSK) nivolumabe (BMS) abatacept (BMS) pembrolizumabe (Merck)	β -aletina (ensamblagem) Terapia com LLC (Vasogen) Ipilimumabe (BMS), CM-10 (cCam Biotherapeutics) atezolizumabe (Genentech)
Agentes hormonais e anti-hormonais	Estrogênios estrogênios conjugados Etinilestradiol Clortrianisen Idenestrol caproato de hidroxiprogesteron a Medroxiprogesteron a testosterona	dexametasona Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutotimida Leuprolide Octreotida mitotano

Tabela 2		
	propionato de testosterona; Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol megestrol Bicalutamida Flutamida Nilutamida	P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) arzoifeno (Eli Lilly) Tamoxifeno toremifeno Goserelina Leuprorelina bicalutamida
Agentes fotodinâmicos	talaporfin (ciências da luz) Theralux (Theratechnologies) motexafina gadolinio (Farmacêutica)	Pd- bacteriopheofhorbid e (Yeda) texafirina lutécio (Farmacêutica) Hipericina
Inibidores de quinase	imatinibe (Novartis)	EKB-569 (Wyeth)

Tabela 2		
	leflunomida (Sugen/Pharmacia)	kahalide F (PharmaMar)
	ZD1839 (AstraZeneca)	CEP-701 (Cefalão)
	erlotinibe (Ciência do Oncogene)	CEP-751 (Cefalão)
	canertinib (Pfizer)	MLN518 (Millenium)
	esqualamina (Genaera)	PKC412 (Novartis)
	SU5416 (Pharmacia)	Fenoxodiol (Novogen)
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	vatalanibe (Novartis)	2C4 (Genentech)
	PKI166 (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX-EGF (Abgenix)
	EKB-509 (Wyeth)	IMC-1 C11 (ImClone)

Tabela 2																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>trastuzumabe (Genentech)</th> <th>Tyrphostins</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OSI-774 (Tarceva™)</td> <td>Gefitinibe (Iressa)</td> </tr> <tr> <td>CI-1033 (Pfizer)</td> <td>PTK787 (Novartis)</td> </tr> <tr> <td>SU11248 (Pharmacia)</td> <td>EMD 72000 (Merck)</td> </tr> <tr> <td>RH3 (York Medical)</td> <td>Emodin</td> </tr> <tr> <td>Genistein</td> <td>Radicinol</td> </tr> <tr> <td>Radicinol</td> <td>Vemurafenibe (inibidor da enzima B-Raf, Daiichi Sankyo)</td> </tr> <tr> <td>Met-MAb (Roche)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	trastuzumabe (Genentech)	Tyrphostins	OSI-774 (Tarceva™)	Gefitinibe (Iressa)	CI-1033 (Pfizer)	PTK787 (Novartis)	SU11248 (Pharmacia)	EMD 72000 (Merck)	RH3 (York Medical)	Emodin	Genistein	Radicinol	Radicinol	Vemurafenibe (inibidor da enzima B-Raf, Daiichi Sankyo)	Met-MAb (Roche)	
trastuzumabe (Genentech)	Tyrphostins																
OSI-774 (Tarceva™)	Gefitinibe (Iressa)																
CI-1033 (Pfizer)	PTK787 (Novartis)																
SU11248 (Pharmacia)	EMD 72000 (Merck)																
RH3 (York Medical)	Emodin																
Genistein	Radicinol																
Radicinol	Vemurafenibe (inibidor da enzima B-Raf, Daiichi Sankyo)																
Met-MAb (Roche)																	
<p>SR-27897 (inibidor de CCK A, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)</p> <p>alvocidib (inibidor da CDK, Aventis)</p> <p>CV-247 (inibidor da COX-2, Ivy Medical)</p> <p>P54 (inibidor da COX-2, Phytopharm)</p> <p>CapCell™ (estimulante do CYP450, nórdico da Baviera)</p> <p>GCS-100 (antagonista gal3, GlycoGenesys)</p> <p>Imunogênio G17DT (inibidor de gastrina, Aphton)</p> <p>efaproxiral (oxigenador, Alios Therapeutics)</p> <p>PI-88 (inibidor da heparanase, Progen)</p> <p>tesmilifeno (antagonista da histamina, YM Biosciences)</p>	<p>ceflatonina (promotor de apoptose, ChemGenex)</p> <p>BCX-1777 (inibidor de PN P, BioCryst)</p> <p>ranpirnase (estimulante da ribonuclease, Alfacell)</p> <p>galarubicina (inibidor da síntese de RNA, Dong-A)</p> <p>tirapazamina (agente redutor, SRI International)</p> <p>N-acetilcisteína (agente redutor, Zambon)</p> <p>R-flurbiprofeno (inibidor de NF-kappaB, Encore)</p> <p>3CPA (inibidor de N F-kappaB, Active Biotech)</p> <p>seocalcitol (agonista do receptor de vitamina D, Leo)</p> <p>131-I-TM-601 (antagonista de DNA TransMolecular)</p> <p>eflornitina (inibidor de ODC, ILEX Oncology)</p>																

Tabela 2	
<p>histamina (agonista do receptor de histamina H2, Maxim)</p> <p>tiazofurina (inibidor da IMPDH, Ribapharm)</p> <p>cilengitida (antagonista da integrina, Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (antagonista da IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (inibidor de mTOR cinase, Wyeth)</p> <p>exisulind (inibidor da PDE V, vias celulares)</p> <p>CP-461 (inibidor de PDE V, caminhos celulares)</p> <p>AG-2037 (inibidor de GART, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (inibidor do ativador do plasminogênio, Willex)</p> <p>PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)</p> <p>bortezomibe (inibidor de proteassoma, Millennium)</p> <p>SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (inibidor da glutathione S transferase, Telik)</p> <p>PT-100 (agonista do fator de crescimento, Point Therapeutics)</p> <p>midostaurina (inibidor da PKC, Novartis)</p> <p>briostatina-1 (estimulante PKC, GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (apoptose promotora, Everlife)</p> <p>SDX-101 (promotor de apoptose, Salmedix)</p> <p>rituximabe (anticorpo CD20, Genentech)</p> <p>Carmustina</p> <p>Mitoxantrona</p> <p>Bleomicina</p> <p>Absinthin</p> <p>Ácido crisofânico</p> <p>Óxidos de cério</p> <p>Inibidores de BRAF,</p> <p>Inibidores de PD-L1</p> <p>Inibidores de MEK</p> <p>Bevacizumabe</p> <p>inibidores da angiogênese</p> <p>dabrafenib</p>	<p>ácido minodrônico (inibidor de osteoclastos, Yamanouchi)</p> <p>indisulam (estimulante da p53, Eisai)</p> <p>aplidina (inibidor de PPT, PharmaMar)</p> <p>gemtuzumab (anticorpo CD33, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (potenciador da hematopoiese, farmagênese)</p> <p>Immunol™ (lavagem oral com triclosan, Endo)</p> <p>triacetiluridina (pró-droga uridina, Wellstat)</p> <p>SN-4071 (agente de sarcoma, Signature Bioscience)</p> <p>TransMID-107™ (imunotoxina, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (promotor de apoptose, Procyon)</p> <p>doranidazol (apoptose promotora, Pola)</p> <p>CHS-828 (agente citotóxico, Leo)</p> <p>ácido trans-retinóico (diferenciador, NIH)</p> <p>MX6 (promotor de apoptose, MAXIA)</p> <p>apomina (apoptose promotora, ILEX Oncology)</p> <p>urocidina (apoptose promotora, Bioniche)</p> <p>Ro-31 -7453 (promotor de apoptose, La Roche)</p> <p>brostallicina (apoptose promotora, Pharmacia)</p> <p>β-lapachona</p> <p>Gelonina</p> <p>cafestol</p> <p>Kahweol</p> <p>ácido cafeico</p> <p>Tyrphostin AG</p> <p>Inibidores de PD-1</p> <p>Inibidores de CTLA-4</p> <p>Sorafenibe</p>

[00169] Os exemplos a seguir pretendem ilustrar a síntese de um número representativo de conjugados e o uso desses conjugados para o tratamento de câncer. Por conseguinte, os Exemplos pretendem ilustrar, mas não limitar, a invenção. Compostos adicionais não especificamente exemplificados podem ser sintetizados usando métodos convencionais em combinação com os métodos aqui descritos.

EXEMPLOS

Exemplo 1. Materiais e métodos gerais

[00170] O anticorpo utilizado foi HuMIgG (Aldrich, I4506). Lutetium-177 foi recebido de Perkin Elmer como cloreto de lutetium em uma solução de ácido clorídrico 0.05 N.

[00171] A HPLC-MS analítica foi realizada utilizando um sistema Waters Acquity HPLC-MS composto por um Gerenciador de solventes binários Waters Acquity, um Gerenciador de amostras Waters Acquity (amostras resfriadas a 10°C), um Gerenciador de colunas Water Acquity (temperatura da coluna 30°C), um detector de matriz de fotodiodo Waters Acquity (monitorando em 254 nm e 214 nm), um Waters Acquity TQD com ionização por eletropulverização e uma coluna Waters Acquity BEH C18, 2,1 x 50 (1,7 µm). A HPLC preparativa foi realizada usando um sistema HPLC Waters composto por uma bomba de HPLC binária Waters 1525, um detector UV/visível Waters 2489 (monitoramento em 254 nm e 214 nm) e um fenil Waters XBridge Prep ou C18 19 x 100 mm (5 µm) coluna.

[00172] Método de eluição por HPLC 1: coluna Waters Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm (1,7 µm); fase móvel A: H₂O (0,1% v/v TFA); fase móvel B: acetonitrila (0,1% v/v TFA); caudal= 0,3 mL/min; inicial = 90% A, 3-3,5 min=0% A, 4 min = 90% A, 5 min=90% A.

[00173] Método de eluição por HPLC 2: coluna Waters XBridge Prep Phenyl 19 x 100 mm (5 µm); fase móvel A: H₂O (0,1% v/v TFA); fase móvel B: acetonitrila (0,1% v/v TFA); caudal: 10 mL/min; inicial = 80% A, 13 min = 0% A.

[00174] Método de eluição por HPLC 3: coluna Waters Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm (1,7 µm); fase móvel A: H₂O (0,1% v/v TFA); fase móvel B: acetonitrila (0,1% v/v TFA); caudal = 0,3 mL/min; inicial = 90% A, 8 min = 0% A, 10 min = 0% A, 11 min = 90% A, 12 min = 90% A.

[00175] Método de eluição por HPLC 4: coluna Waters XBridge Prep C18 OBD 19 x 100 mm (5 µm); fase móvel A: H₂O (0,1% v/v TFA); fase móvel B: acetonitrila (0,1% v/v TFA); caudal: 10 mL/min; inicial = 80% A, 3 min = 80% A, 13 min = 20% A, 18 min = 0% A.

[00176] Método de eluição por HPLC 5: coluna Waters XBridge Prep C18 OBD 19x 100 mm (5 µm); fase móvel A: H₂O (0,1% v/v TFA); fase móvel B: acetonitrila (0,1% v/v TFA); caudal: 10 mL/min; inicial = 90% A, 3 min = 90% A, 13 min = 0% A, 20 min = 0% A.

[00177] Método de eluição por HPLC 6: coluna Waters XBridge Prep C18 OBD 19x 100 mm (5 µm); fase móvel A: H₂O (0,1% v/v TFA); fase móvel B: acetonitrila (0,1% v/v TFA); caudal: 10 mL/min; inicial = 75% A, 13 min = 0% A, 15 min = 0% A.

[00178] Método de eluição por HPLC 7: coluna Waters XBridge Prep C18 OBD 19x 100 mm (5 µm); fase móvel A: H₂O (0,1% v/v TFA); fase móvel B: acetonitrila (0,1% v/v TFA); caudal: 10 mL/min; inicial = 80% A, 12 min = 0% A, 15 min = 0% A.

[00179] Método de eluição por HPLC 8: coluna Waters XBridge Prep C18 OBD 19x 100 mm (5 µm); fase móvel A: H₂O (0,1% v/v TFA); fase móvel B: acetonitrila (0,1% v/v TFA); caudal: 10 mL/min; inicial = 90% A, 12 min = 0% A, 15 min = 0% A.

[00180] A cromatografia de exclusão de tamanho analítico (SEC) foi realizada usando um sistema Waters composto por uma bomba HPLC binária Waters 1 525, um detector UV/visível Waters 2489 (monitoração a 280 nm), um radiodetector Bioscan Flow Count (FC-3300) e TOSOH TSKgel Coluna G3000SWxl, 7,8x300 mm. O método SEC isocrático teve uma vazão = 1 mL/min, com uma fase móvel de fosfato 0,1 M, NaCl 0,6M, azida de sódio a 0,025%, pH = 7.

[00181] O MALDI-MS (íon positivo) foi realizado usando um espectrômetro MALDI Bruker Ultraflextreme.

[00182] A cromatografia em camada fina por rádio (radioTLC) realizada com o Bioscan AR-2000 Imaging Scanner, realizada em placas de cromatografia de microfibras de vidro

iTLC-SG (Agilent Technologies, SGI0001), usando tampão de citrato (0,1M, pH 5,5).

Exemplo 2. Síntese de 4 - {[11-oxo-11 - (2,3,5,6-tetrafluorofenoxi) undecil] carbamoil} -2- [4,7,10-tris (carboximetil) -1, 4,7 Ácido 10-tetraazaciclododecan-1-il] butanóico (Composto B)

[00183] Um quelato bifuncional, 4 - {[11-oxo-11- (2,3,5,6-tetrafluorofenoxi) undecil] carbamoil} -2- [4,7,10-tris (carboximetil) -1, 4,7, O ácido 10-tetraazaciclododecan-1-il] butanóico (composto B) foi sintetizado de acordo com o esquema fornecido na **Figura 2**. A uma solução de 5- (terc-butoxi) -5-oxo-4- (4,7,10 ácido -tris (2- (terc-butoxi) -2-oxoetil) -1, 4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il) pentanóico (DOTA-GA- (tBu)₄, 50 mg, 0,07 mmol) em ACN (2,0 mL) foi adicionado DSC (50 mg, 0,21 mmol) seguido por piridina (0,20 mL, 2,48 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. À mistura reacional foi adicionado ácido 1 - aminoundecanóico (70 mg, 0,36 mmol) seguido de solução de PBS (1, 0 mL) à temperatura ambiente. A reação foi agitada por 72 h em temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada com filtro de seringa e purificada diretamente por Prep-HPLC usando o método 6 para produzir o Intermediário 2-A (71 mg, 74,8%).

[00184] A uma solução do Intermediário 2-A (40 mg, 0,03 mmol), TFP (90 mg, 0,54 mmol) e EDC (40 mg, 0,27 mmol) em

ACN (1 mL) foram adicionadas piridina (0,05 mL, 50 mg 0,62 mmol) à temperatura ambiente. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. A reação foi purificada diretamente por Prep-HPLC usando o método 7 para fornecer o Intermediário 2-B (33 mg, 82,5%) como uma cera após concentração usando um Evaporador Rápido Biotage V10.

[00185] O intermediário 2-B (33 mg, 0,022 mmol) foi dissolvido DCM/TFA (1 mL/2,0 mL) e deixado agitar à temperatura ambiente por 24 h. A reação foi concentrada por corrente de ar e purificada diretamente por Prep-HPLC usando o método 8 para produzir o Composto B (14 mg, 50,0%) como uma cera clara após concentração. Uma alíquota foi analisada pelo método de eluição por HPLC-MS 3; tempo de retenção: 4,15 min; MS (ESI positivo): encontrado m/z 808,1 [M + H]⁺; C₃₆H₅₄F₄N₅O₁₁ (calc. 808,8).

[00186] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 - 7.88 (m, 1 H), 7.82 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,78 (largo s, 4H), 3.43 (largo s, 12H), 3.08 (amplo s, 4H), 3.00 (m, 3H), 2.93 (amplo s, 3H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (amplo s, 2H), 1.88 (amplo s, 2H), 1.66 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (m, 4H), 1.32-1.20 (m, 9H).

Exemplo 3. Síntese de 4 - {[2- (2- {2- [3-oxo-3- (2,3,5,6-tetrafluorofenoxi) propoxi] etoxi} etoxi) etil] carbamoil} -2- [4 Ácido 7,10-tris (carboximetil) -1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il] butanóico (Composto C)

[00187] Um quelato bifuncional, 4-{{2-(2-{2-[3-oxo-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)propoxi]etoxi}etil] carbamoil}-2-[4, O ácido 7,10-tris (carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il] butanóico (Composto C) foi sintetizado de acordo com o esquema fornecido na **Figura 3**. A uma solução de 5-(ácido terc- butoxi)-5-oxo-4-(4,7,10-tris(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il) pentanóico (DOTA- GA (tBu)₄, 100 mg, 0,143 mmol) em ACN (8,0 mL) foi adicionado DSC (73 mg, 0,285 mmol) e piridina (0,80 mL, 9,89 mmol). A mistura de reação foi agitada por 90 min à temperatura ambiente. Esta solução foi adicionada a uma semi-solução de amino-PEG3-ácido (63 mg, 0,285 mmol em 1,2 mL de DMF) em um balão de fundo redondo de 100 mL. Após 4 horas à temperatura ambiente, a reação foi processada concentrando até à secura sob uma corrente de ar. O material bruto foi purificado pelo método de eluição por HPLC 2 (dissolveu o produto bruto em 6 mL de 20% de ACN/H₂O). As fracções contendo o produto foram reunidas e concentradas sob vácuo e depois co-evaporadas com ACN (3 x 2 mL). O intermediário 1-A foi obtido com 82% de rendimento.

[00188] Ao frasco contendo Intermediário 1-A (82 mg, 60 µmol) foi adicionado ACN (2 mL), NEt₃ (50 µL, 360 µmol, 6 equiv.), HBTU (23 mg, 60 µmol, 1 equiv) e uma solução de TFP (50 mg, 300 µmol, 5 equiv., Dissolvidos em 250 µL de ACN).

A solução límpida resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A reação foi processada concentrando a solução até a secura sob uma corrente de ar e foi então diluída com ACN/H₂O (1: 1, 3 mL total) e purificada em HPLC preparativa usando o método de eluição 4. As frações contendo o produto foram reunidas e concentradas sob vácuo e depois co-evaporado com ACN (3 x 2 mL). O intermediário 1-B foi obtido como um resíduo claro (67 mg, 74% de rendimento).

[00189] A um frasco contendo o Intermediário 1-B (67 mg, 64 µmm) foi adicionado DCM (2 mL) e TFA (2 mL) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Foi adicionado TFA adicional (2 mL) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 6 h. A reação foi concentrada até a secura sob uma corrente de ar com o produto bruto sendo finalmente dissolvido em ACN/H₂O (1 mL de 10% ACN/H₂O). A solução reacional em bruto foi então purificada por HPLC preparativa utilizando o método de eluição 5. As fracções contendo o produto foram reunidas, congeladas e liofilizadas. O composto C foi obtido como um sólido branco (36 mg, 63% de rendimento). Uma alíquota foi analisada pelo método de eluição por HPLC-MS 3; tempo de retenção: 3,1 1 min; MS (ESI positivo): encontrado m/z 828,4 [M + H]⁺; C₃₄H₅₀F₄N₅O₁₄ (calc. 828,3).

[00190] ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 7.97-7.91 (m, 2H), 3,77 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 8H) ,

3,44-3,38 (m, 10H), 3,23-3,08 (m, 1 1 H), 3,02 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,93 (largo s, 4H), 2,30 (largo s, 2H), 1 0,87 (s largo, 2H).

Exemplo 4: Síntese de [¹⁷⁷Lu] - Composto A-Humano-IgG

[00191] O composto Composto A (1,34 µmoles) foi dissolvido em tampão acetato de sódio (20 µL, pH 6,5) e adicionado a uma solução contendo o anticorpo Humano-IgG (6,7 nmoles) em um tampão de bicarbonato (pH 8,5). Após 45 minutos à temperatura ambiente, o produto conjugado de anticorpo foi purificado por meio de uma coluna SEC de HPLC (1 mL/min, eluída com tampão acetato (pH 6,5, ácido ascórbico 1 mM). MALDI-TOF-MS (íon positivo): Composto A- IgG humano: encontrado m/z 150360 [M + H]⁺; IgG humano: encontrado m/z 148339 [M + H]⁺.

[00192] Como reação típica, o Lu-177 (1,1 mCi, 5 µL) foi adicionado a uma solução de Composto A-Humano-IgG (90 µg em tampão acetato (pH 6,5) e ácido ascórbico (1 µL, 0,1 M em tampão acetato) (pH 6,5)) A reação de radiomarcagem foi incubada a 37 °C por 90 minutos. O produto bruto, [¹⁷⁷Lu]-composto A-Humano-IgG, foi purificado através de uma coluna embalada com resina Sephadex G-50 eluída com tampão acetato (pH 6,5, Ácido ascórbico 1 mM Pureza radioquímica por RadioTLC: 98%; rendimento radioquímico: 45%; atividade específica: 15,1 mCi/mg.

Exemplo 5. Síntese de [¹⁷⁷Lu] - Composto B-Humano-IgG

[00193] O composto Composto B (1,17 μ moles) foi dissolvido em tampão acetato de sódio (0,117 mL, pH 6,5). Uma alíquota da solução do Composto B (2 μ L, 10 nmoles) foi adicionada a uma solução contendo o anticorpo Humano-IgG (6,7 nmoles) em um tampão de bicarbonato (pH 8,5). Após 1 hora à temperatura ambiente, o produto conjugado do anticorpo foi purificado através de uma coluna empacotada com resina Sephadex G-50. O conjugado de anticorpo Composto A-Humano-IgG foi eluído da coluna com tampão acetato (pH 6,5). MALDI-TOF-MS (íon positivo): Composto B-humano-IgG encontrado m/z 149949 [M + H]⁺; IgG humana encontrada m/z 148540 [M + H]⁺.

[00194] Como reação típica, o Lu-177 (1,1 mCi, 5 μ L) foi adicionado a uma solução de Composto B-Humano-IgG (100 μ g em tampão acetato (pH 6,5) e ácido ascórbico (1 μ L, 0,1 M em acetato (pH 6,5)). A reação de radiomarcagem foi incubada a 37°C por 30 minutos. O produto bruto, ¹⁷⁷Lu-Composto B-Humano-IgG, foi purificado através de uma coluna SEC de HPLC (1 mL/min, eluída com tampão de acetato (pH 6,5, ácido ascórbico 1 mM) e concentrado por ultrafiltração (Vivaspin, 10 kDa) Pureza radioquímica RadioTLC: 98%; rendimento radioquímico: 51%; atividade específica: 9,68 mCi/mg.

Exemplo 6. Síntese de [¹⁷⁷Lu] - Composto C-Humano-IgG

[00195] O composto C (0,96 μ moles) foi dissolvido em tampão acetato de sódio (95 μ L, pH 6,5). Uma alíquota da solução do composto C (2 μ L, 20 nmoles) foi adicionada a uma solução

contendo o anticorpo, anticorpo Humano-IgG (6,7 nmoles) em um tampão de bicarbonato (pH 8,5). Após 1 hora à temperatura ambiente, o produto conjugado do anticorpo foi purificado através de uma coluna empacotada com resina Sephadex G-50. O conjugado de anticorpo Composto C-Humano-IgG foi eluído da coluna com tampão acetato (pH 6,5). MALDI-TOF-MS (íon positivo): Composto C-Humano-IgG: encontrado m/z 150095 [M + H]⁺; IgG humano: encontrado m/z 148540 [M + H]⁺.

[00196] Como reação típica, o Lu-177 (1,1 mCi, 5 µL) foi adicionado a uma solução de Composto C-Humano-IgG (100 µg em tampão acetato (pH 6,5) e ácido ascórbico (1 µL, 0,1M em tampão de acetato (pH 6,5)). A reação de radiomarcagem foi incubada a 37°C por 30 minutos. O produto bruto, [¹⁷⁷Lu] - Composto C-Humano-IgG, foi purificado por uma coluna SEC de HPLC (1 mL/min, eluída com tampão acetato (pH 6,5, ácido ascórbico 1 mM) e concentrado por ultrafiltração (Vivaspin, 10 kDa) Pureza radioquímica RadioTLC: 98%; rendimento radioquímico: 37%; atividade específica: 9,99 mCi/mg.

Exemplo 7. Estudos farmacocinéticos e metabolismo de compostos à base de IgG humana

[00197] Grupos de 4 ou 5 camundongos (CD-1 normal ou CD-1 atímico nu) foram injetados por via intravenosa com aproximadamente 15 microcúrias de composto de teste radiomarcado. Os compostos de teste com vários ligantes foram sintetizados e radiomarcados com lutécio-177. Para estudos

farmacocinéticos, os animais foram sacrificados em momentos específicos e o sangue e o tumor (quando aplicável) foram analisados quanto à radioatividade total. Para estudos de metabolismo, os animais foram colocados em gaiolas metabólicas (4-5 por gaiola) para coleta de urina e fezes a cada 24 horas por até 7 dias. O conteúdo radioativo das amostras de urina e fezes foi quantificado e convertido em produção total de urina ou fezes com base no peso. Os perfis de excreção para urina, fezes ou excreção total (urina + fezes) foram gerados pela plotagem do % cumulativo da dose injetada (% ID) ao longo do tempo.

[00198] Anticorpos IgG humanos não direcionados foram utilizados para estudos de excreção metabólica, a fim de demonstrar que as alterações nos perfis de excreção de radioatividade dirigidas por conjugação com o ligante Composto B e Composto C é um processo geral. A preparação de IgG humana utilizada consistiu em uma mistura purificada de todos os isotipos de IgG (IgG1 -4).

[00199] O perfil de excreção metabólica de um anticorpo IgG humano não alvo conjugado [¹⁷⁷Lu] -Composto B-HuMIgG e [¹⁷⁷Lu] -Composto C-HuMIgG foi comparado com [¹⁷⁷Lu] -Composto A-HuMIgG. O [¹⁷⁷Lu] -Composto A-HuMIgG foi excretado lentamente com apenas 13% da dose injetada (ID) eliminada em 7 dias por excreção urinária de baixo nível. Os compostos B e C direcionaram rotas de excreção distintamente diferentes

e aumentaram a quantidade de excreção total de radioatividade durante um período de 7 dias quando comparados ao composto A-HuMIgG. O [^{177}Lu] -Composto B-HuMIgG foi eliminado através das fezes e a eliminação de [^{177}Lu] -Composto C-HuMIgG foi aproximadamente dividida igualmente entre a urina e as fezes. Portanto, verificou-se que, embora o tipo de ligante tenha impactado a rota, a taxa e a extensão da excreção de compostos (Figura 4), ele não alterou a farmacocinética geral do sangue da radioatividade total associada ao radioimunoconjugado. Também foi observado que o perfil de excreção melhorado do composto B ou do composto C quando conjugado com anticorpos é um efeito geral e reproduzível.

Exemplo 8: Síntese de [^{225}Ac] - Composto A-Humano-IgG

[00200] O composto A (1,34 μmoles) foi dissolvido em tampão acetato de sódio (20 μL , pH 6,5) e adicionado a uma solução contendo o anticorpo, anticorpo Humano-IgG (6,7 nmoles) em um tampão de bicarbonato (pH 8,5). Após 45 minutos à temperatura ambiente, o produto conjugado de anticorpo foi purificado por meio de uma coluna SEC de HPLC (1 mL/min, eluída com tampão acetato (pH 6,5, ácido ascórbico 1 mM). MALDI-TOF-MS (íon positivo): Composto A-Humano-IgG: encontrado m/z 150360 [M + H]⁺; IgG humano: encontrado m/z 148339 [M + H]⁺.

[00201] Como reação típica, Ac-225 (1,1 mCi, 5 μL) é adicionado a uma solução de Composto A-Humano-IgG (90 μg em

tampão acetato (pH 6,5) e ácido ascórbico (1 µL 0,1 M em tampão acetato (pH A reação de radiomarcção é incubada à temperatura ambiente (por exemplo, 20 a 25°C) por 90 minutos. O produto bruto, [²²⁵Ac] -Composto A-Humano-IgG, é purificado por meio de uma resina Sephadex G-50 coluna eluída com tampão acetato (pH 6,5, ácido ascórbico 1 mM).

Exemplo 9. Síntese de [²²⁵Ac] - Composto B-humano-IgG

[00202] O composto B (1,17 µmoles) foi dissolvido em tampão acetato de sódio (0,1 17 mL, pH 6,5). Uma alíquota da solução do composto B (2 µL, 10 nmoles) foi adicionada a uma solução contendo o anticorpo Humano-IgG (6,7 nmoles) em um tampão de bicarbonato (pH 8,5). Após 1 hora à temperatura ambiente, o produto conjugado do anticorpo foi purificado através de uma coluna empacotada com resina Sephadex G-50. O conjugado de anticorpo Composto A-Humano-IgG foi eluído da coluna com tampão acetato (pH 6,5). MALDI-TOF-MS (íon positivo): Composto B-humano-IgG encontrado m/z 149949 [M + H]⁺; IgG humana encontrada m/z 148540 [M + H]⁺.

[00203] Como uma reação típica, o Ac-225 (1,1 mCi, 5 µL) é adicionado a uma solução de Composto B-Humano-IgG (100 µg em tampão acetato (pH 6,5) e ácido ascórbico (1 µL, 0,1 M em tampão de acetato (pH 6,5)). A reação de radiomarcção é incubada à temperatura ambiente (por exemplo, 20 a 25°C) por 30 minutos. O produto bruto, [²²⁵Ac] - Composto B-Humano-IgG, é purificado via HPLC SEC coluna (1 mL/min, eluída com

tampão acetato (pH 6,5, ácido ascórbico 1 mM) e concentrada por ultrafiltração (Vivaspin, 10 kDa).

Exemplo 10. Síntese de [²²⁵Ac] -Composto C-Humano-IgG

[00204] O composto C (0,96 µmoles) foi dissolvido em tampão acetato de sódio (95 µL, pH 6,5). Uma alíquota da solução do composto C (2 µL, 20 nmoles) foi adicionada a uma solução contendo o anticorpo Humano-IgG (6,7 nmoles) em um tampão de bicarbonato (pH 8,5). Após 1 hora à temperatura ambiente, o produto conjugado do anticorpo foi purificado através de uma coluna empacotada com resina Sephadex G-50. O conjugado de anticorpo Composto C-Humano-IgG foi eluído da coluna com tampão acetato (pH 6,5). MALDI-TOF-MS (íon positivo): Composto C-Humano-IgG: encontrado m/z 150095 [M + H]⁺; IgG humana: encontrada m/z 148540 [M + H]⁺.

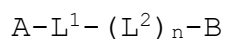
[00205] Como uma reação típica, o Ac-225 (1,1 mCi, 5 µL) é adicionado a uma solução de Composto C-Humano-IgG (100 µg em tampão acetato (pH 6,5) e ácido ascórbico (1 µL, 0,1 M em tampão de acetato (pH 6,5)) .A reação de radiomarcagem é incubada à temperatura ambiente (por exemplo, 20 a 25°C) por 30 minutos. O produto bruto, [²²⁵Ac] -Composto C-Humano- IgG, é purificado via HPLC SEC coluna (1 mL/min, eluída com tampão acetato (pH 6,5, ácido ascórbico 1 mM) e concentrada por ultrafiltração (Vivaspin, 10 kDa).

OUTRAS MODALIDADES

[00206] Embora a invenção tenha sido descrita em conexão com modalidades específicas da mesma, será entendido que ela é capaz de modificações adicionais e este pedido destina-se a cobrir quaisquer variações, usos ou adaptações da invenção, seguindo, em geral, os princípios da invenção e incluindo tais desvios da presente divulgação que se enquadram na prática conhecida ou costumeira na técnica a que a invenção se refere e pode ser aplicada às características essenciais aqui contidas antes de serem estabelecidas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** pelo fato de que possui a estrutura da Fórmula I abaixo, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo:

**Fórmula I**

em que A é uma fração quelante ou um complexo metálico da mesmo,

em que a referida fração quelante é selecionada a partir do grupo que consiste em DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acético), DOTMA (1R, 4R, 7R, 10R)- α , α' , α'' , α''' -tetrametil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acético, DOTAM (1,4,7,10-tetraquis(carbamoilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano), D03AM-ácido acético (ácido 2-(4,7,10-tris(2-amino-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il) acético), DOTP (1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetra (ácido metileno fosfônico)), DOTA-4AMP (1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraquis(ácido acetamido-metilenofosfônico)), NOTA (1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-ácido triacético), HP-D03A (ácido hidroxipropiltetrazaciclododecanetriacético),

em que o referido complexo metálico compreende um metal selecionado a partir do grupo que consiste em: Bi, Pb, Y, Mn, Cr, Fe, Co, Zn, Ni, Tc, In, Ga, Cu, Re, um lantanídeo,

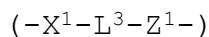
um actinídeo, ou em que o referido complexo metálico compreende um radionuclídeo selecionado a partir do grupo que consiste em ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{89}Zr , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{201}Tl , ^{203}Pb , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th , e ^{229}Th ;

L^1 é C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído, ou C_1 - C_6 heteroalquil opcionalmente substituído;

B é um anticorpo IgG humano ou humanizado ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo;

n é 1;

cada L^2 , independentemente, tem a estrutura:



Fórmula II

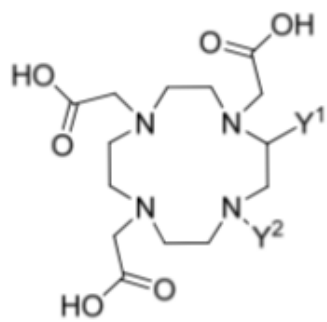
em que X^1 é $C=O(NR^1)$, ou NR^1 e R^1 é H ou C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído ou C_1 - C_6 heteroalquil opcionalmente substituído, aril ou heteroaril opcionalmente substituído;

L^3 é C_1 - C_{50} alquil opcionalmente substituído ou C_1 - C_{50} heteroalquil opcionalmente substituído ou C_5 - C_{20} polietilenoglicol;

Z^1 é CH_2 , $C=O$, $C=S$, OC=O , $\text{NR}^1\text{C=O}$, NR^1 ; e

R^1 é um hidrogênio ou C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído, pirrolidina-2,5-diona.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a fração quelante é DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético), preferencialmente, o composto possui a estrutura:

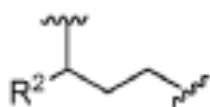


em que Y^1 é $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{L}^2)_n\text{-B}$, $\text{C}=\text{O}(\text{L}^2)_n\text{-B}$, ou $\text{C}=\text{S}(\text{L}^2)_n\text{-B}$ e Y^2 é $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; ou

em que Y^1 é H e Y^2 é $\text{L}^1-(\text{L}^2)_n\text{-B}$;

mais preferencialmente, Y^1 é H.

3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que L^1 tem a estrutura:



Fórmula III

em que R^2 é hidrogênio ou $-\text{CO}_2\text{H}$.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que o referido complexo metálico compreende um radionuclídeo selecionado a partir do grupo que consiste de ^{64}Cu , ^{67}Cu ,

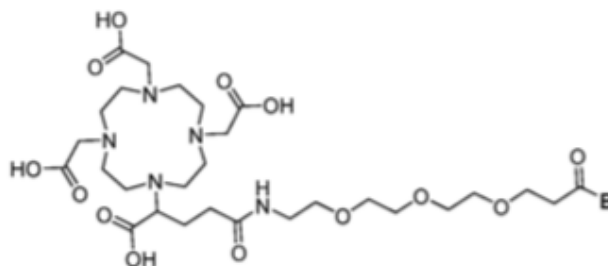
^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{90}Y , ^{111}In , ^{177}Lu e ^{225}Ac , preferencialmente, o radionuclídeo é In^{111} ou Ga^{68} ou um radionuclídeo emissor de alfa, em particular Ac^{225} ou a progênie (isótopos filhos) do mesmo.

5. Composto, de acordo a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo se liga especificamente ao receptor de fator de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF-1R).

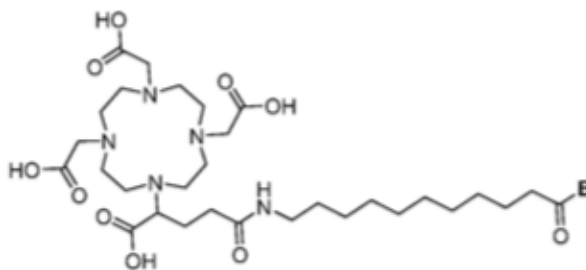
6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que X^1 é $\text{C}=\text{O}(\text{NR}^1)$ e R^1 é H.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que Z^1 é $-\text{CH}_2$.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que o composto é:



ou



9. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

10. Uso do composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou da composição farmacêutica conforme definida na reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer, em que o câncer é um tumor sólido.

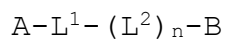
11. Uso do composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou da composição farmacêutica conforme definida na reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer, em que preferencialmente o câncer é um tumor sólido ou câncer hematológico (líquido), em particular o câncer de tumor sólido é câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pâncreas, câncer de cabeça e pescoço, câncer de próstata, câncer colorretal, sarcoma, carcinoma

adrenocortical, Sarcoma de Ewing, mieloma múltiplo ou leucemia mieloide aguda.

12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 11, **caracterizado** pelo fato de que o medicamento compreende uma primeira dosagem unitária e uma segunda dosagem unitária que são diferentes.

13. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, **caracterizado** pelo fato de que o medicamento compreende ainda um agente antiproliferativo, sensibilizador à radiação ou um agente imunorregulador ou imunomodulador.

14. Método **caracterizado** pelo fato de que é para a produção do composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, compreendendo uma etapa de reação de um anticorpo IgG humanizado ou humano, ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo, com um composto de Fórmula I abaixo:



Fórmula I

em que A é uma fração quelante ou um complexo metálico da mesmo,

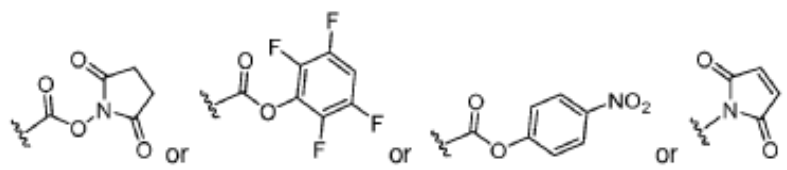
em que a referida fração quelante é selecionada a partir do grupo que consiste em DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acético), DOTMA (1R, 4R, 7R, 10R)- α , α' , α'' , α''' -tetrametil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acético, DOTAM

(1,4,7,10-tetraquis(carbamoilmetil)-1,4,7,10 tetraazaciclododecano), D03AM-ácido acético (ácido 2-(4,7,10-tris(2-amino-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il) acético), DOTP (1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetra (ácido metileno fosfônico)), DOTA-4AMP (1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraquis(ácido acetamido-metilenofosfônico)), NOTA (1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-ácido triacético), e HP-DO3A (ácido hidroxipropiltetrazaciclododecanetriacético),

em que o referido complexo metálico compreende um metal selecionado a partir do grupo que consiste em: Bi, Pb, Y, Mn, Cr, Fe, Co, Zn, Ni, Tc, In, Ga, Cu, Re, um lantanídeo, um actinídeo, ou em que o referido complexo metálico compreende um radionuclídeo selecionado a partir do grupo que consiste em ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{89}Zr , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{201}Tl , ^{203}Pb , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th , e ^{229}Th ;

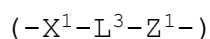
L^1 é C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído, ou C_1 - C_6 heteroalquil opcionalmente substituído;

B é um grupo de reticulação selecionado entre:



n é 1;

cada L^2 , independentemente, tem a estrutura:



Fórmula II

em que X^1 é $C=O(NR^1)$, ou NR^1 e R^1 é H ou C_1-C_6 alquil
opcionalmente substituído ou C_1-C_6 heteroalquil
opcionalmente substituído, aril ou heteroaril opcionalmente
substituído;

L^3 é C_1-C_{50} alquil opcionalmente substituído ou C_1-
 C_{50} heteroalquil opcionalmente substituído ou C_5-
 C_{20} polietilenoglicol;

Z^1 é CH_2 , $C=O$, $C=S$, $OC=O$, $NR^1C=O$, NR^1 ; e

R^1 é um hidrogênio ou C_1-C_6 alquil opcionalmente
substituído, pirrolidina-2,5-diona.

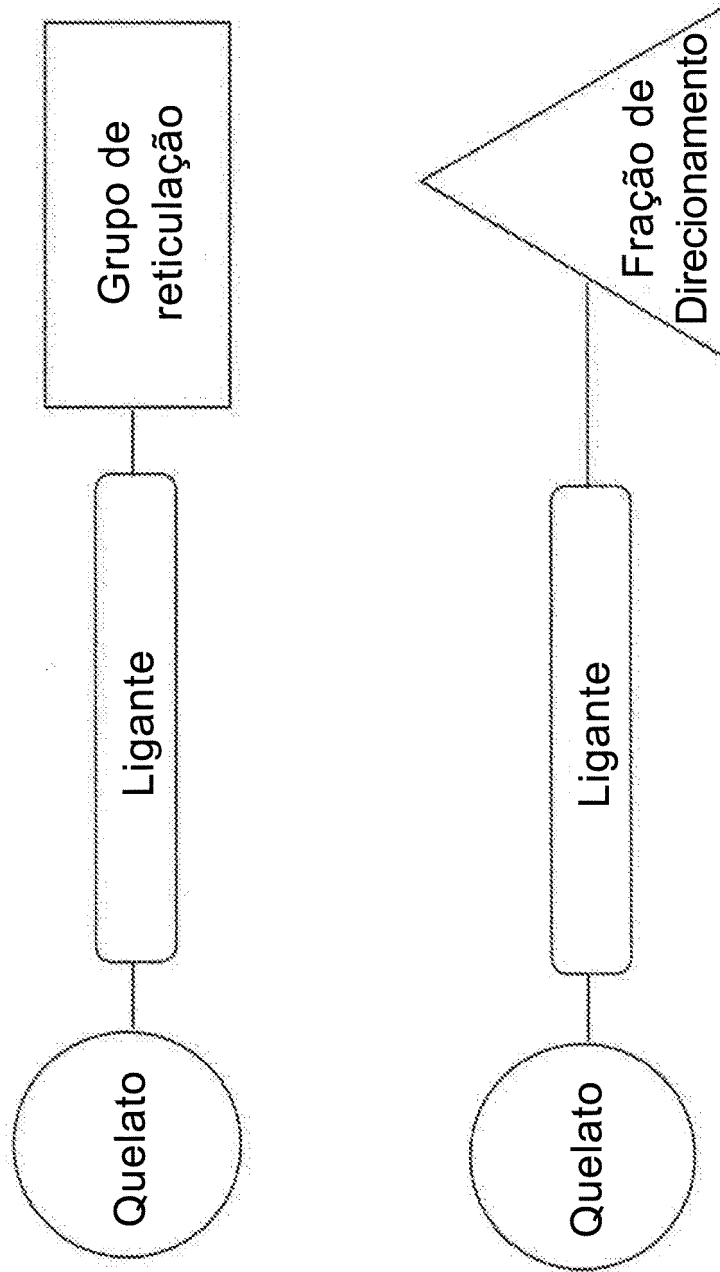


Fig. 1

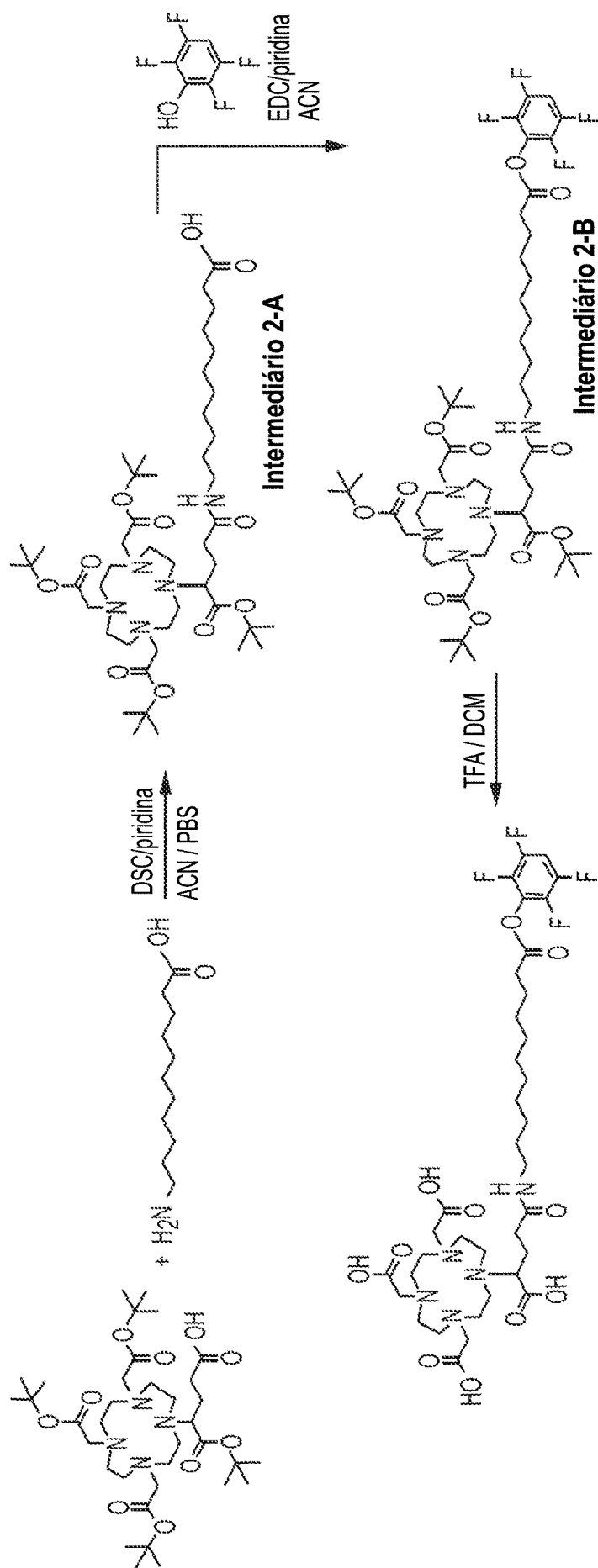


Fig. 2

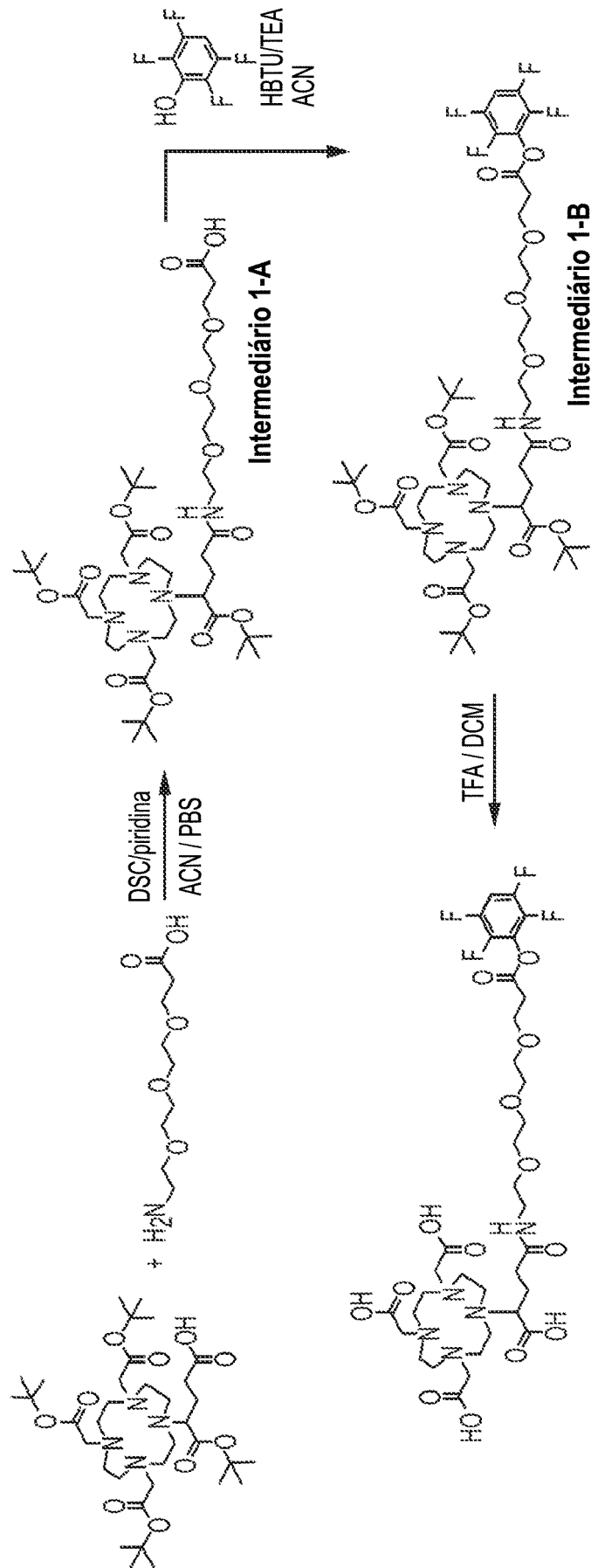


Fig. 3

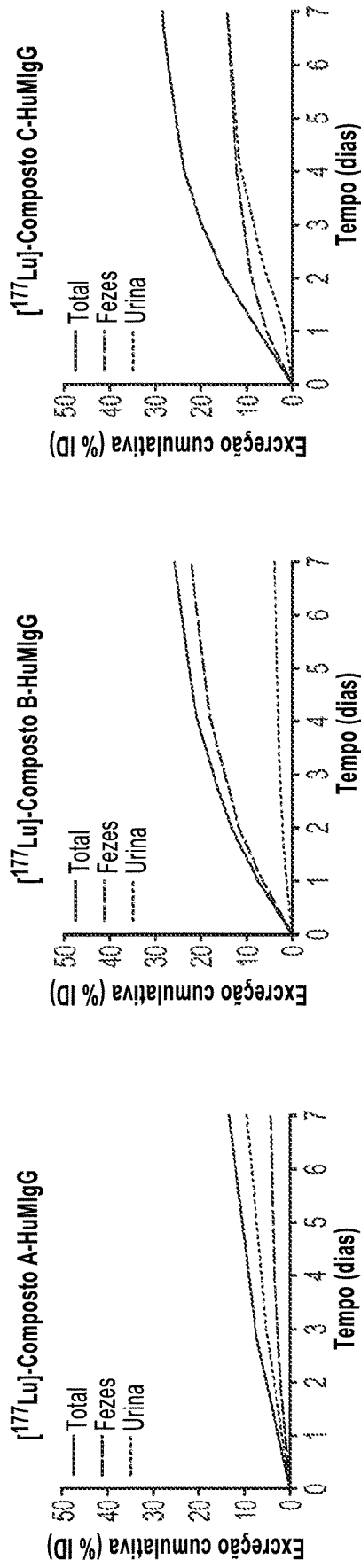


Fig. 4