República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019022445-9 A2

(22) Data do Depósito: 27/04/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 12/05/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE CONJUGADO LIGANTE-FÁRMACO, FORMULAÇÃO, MÉTODO PARA INIBIR A MULTIPLICAÇÃO DE UMA CÉLULA TUMORAL OU CÉLULA CANCEROSA OU CAUSAR APOPTOSE EM UMA CÉLULA TUMORAL OU CANCEROSA, E, COMPOSTO DE CONECTOR DE FÁRMACO

(51) Int. Cl.: A61K 47/68; A61P 35/00; C07D 401/12; C07H 15/203.

(30) Prioridade Unionista: 18/10/2017 US 62/573987; 27/04/2017 US 62/490733.

(71) Depositante(es): SEATTLE GENETICS, INC..

(72) Inventor(es): CHRISTOPHER SCOTT NEUMANN; KATHLEEN OLIVAS; ROBERT LYON; KUNG-PERN WANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2018030018 de 27/04/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/201087 de 01/11/2018

(85) Data da Fase Nacional: 25/10/2019

(57) Resumo: Trata-se de compostos e composições em que uma Unidade de Fármaco NAMPT é conjugada a uma Unidade de Ligante de direcionamento através de quaternização por uma Unidade de Conector a partir da qual um composto inibidor de NAMPT ou derivado da mesma é liberado no sítio de ação direcionado. São divulgados, também, métodos para o tratamento de doenças caracterizadas pelas células anormais direcionadas, tais como as de câncer ou de uma doença autoimune, com o uso dos compostos e composições da invenção.

COMPOSIÇÃO DE CONJUGADO LIGANTE-FÁRMACO, FORMULAÇÃO, MÉTODO PARA INIBIR A MULTIPLICAÇÃO DE UMA CÉLULA TUMORAL OU CÉLULA CANCEROSA OU CAUSAR APOPTOSE EM UMA CÉLULA TUMORAL OU CANCEROSA, E, COMPOSTO DE CONECTOR DE FÁRMACO

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] O presente pedido reivindica o benefício de prioridade dos pedidos americanos nº 62/490.733, depositado em 27 de abril de 2017 e nº 62/573.987, depositado em 18 de outubro de 2017, dentre os quais os dois são incorporados a título de referência em sua totalidade.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] A invenção refere-se a Conjugados Ligante-Fármaco para entrega direcionada de compostos que inibem a produção intracelular de dinucleotídeo de nicotinamida-adenina (NAD) dentro de células anormais que estão associadas a um determinado estado de doença. As células anormais que normalmente são células anormais de mamíferos, aumentam a demanda de energia em comparação às células normais distantes do sítio das células anormais devido à sua atividade metabólica persistente ou aumentada. Os níveis de ATP para atender a essas demandas dependem de níveis proporcionais de NAD^+ para a transferência de elétrons nas vias de fosforilação oxidativa e glicolítica, dentre os quais os dois contribuem para a produção de ATP em células eucarióticas. Além de atender à demanda de energia aumentada, a produção contínua de NAD^+ é necessária devido à rotatividade desse cofator por várias enzimas intracelulares, incluindo polimerases (PAR), poli (ADP ribose) polimerases (PARPs), mono (ADP ribose) transferases (ARTs) e sirturinas. Acredita-se que as células cancerosas, que são um tipo de células anormais, sejam particularmente sensíveis a interrupções na manutenção das concentrações intracelulares de NAD^+ para sustentar as demandas de energia das mesmas devido ao aumento

significativo da rotatividade desse cofator em comparação às células normais distantes do sítio das células cancerosas. Essa maior sensibilidade também pode ser atribuída à maior dependência dessas células anormais na via glicolítica para a produção de ATP em vez da fosforilação oxidativa em que a primeira é menos eficiente nessa tarefa, mesmo quando essas células cancerosas não estão sob condições hipóxicas.

[003] As concentrações intracelulares de NAD^+ nas células eucarióticas são produzidas por uma via *de novo* a partir do triptofano ou de maneira mais eficiente através das vias de resgate pela captação de precursores que contêm piridina, tais como ácido nicotínico, nicotinamida e nicotinamida ribose, da dieta ou reutilização desses compostos subsequentes às atividades das enzimas consumidoras de NAD^+. A nicotinamida é recuperada preferencialmente sobre o ácido nicotínico em células de mamíferos para reposição intracelular de NAD^+ cuja enzima limitadora da taxa é a nicotinamida fosforibosiltransferase (NAMPT). A NAMPT sintetiza mononucleotídeo de nicotinamida (NMN) a partir de nicotinamida e 1-difosfato de 5-fosfo-a-D-ribose 1 (PRPP), que é seguido pela conversão de NMN em NAD^+ pela adenilil transferase de nicotinamida mononucleotídeo. A inibição da síntese de NAD^+ pela via de resgate deve esgotar o NAD^+ intracelular devido ao seu consumo pelas enzimas mencionadas acima que o utilizam como substrato. A inibição da NAMPT nas células cancerosas em uma extensão suficiente deve causar uma queda na concentração intracelular de ATP para níveis que não são mais suficientes para sustentar a atividade metabólica contínua dessas células anormais, que deve levar à sua morte.

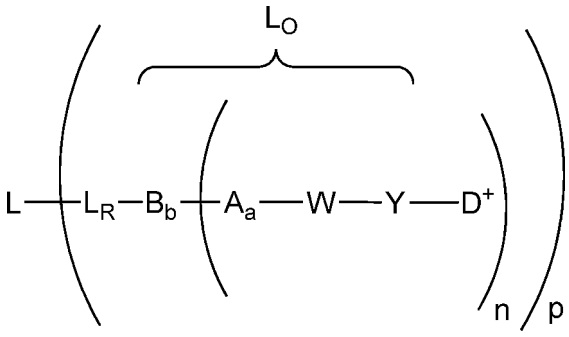
[004] Devido ao seu papel central na via de recuperação e à maior sensibilidade das células cancerosas a rupturas nas concentrações intracelulares de NAD^+, que interfere na manutenção de níveis suficientes de ATP para apoiar sua atividade metabólica aumentada ou persistente, o alvejamento da NAMPT por miméticos de nicotinamida em pequenas

moléculas foi explorado para o tratamento do câncer. Assim como nas células cancerosas, células inflamatórias, como células polimorfonucleadas (PMNC) e neutrófilos, com ativação persistente em estados de doença inflamatória, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso e doenças inflamatórias intestinais, também mostram níveis elevados de mRNA e/ou proteína de NAMPT para manter níveis suficientes de NAD para apoiar as atividades metabólicas continuadas dessas células anormais. Desse modo, os inibidores de NAMPT também podem ser úteis no tratamento dessas doenças. No entanto, a citotoxicidade para células normais, incluindo trombocitopenia, anemia, hiperglicemia e disfunção eletrolítica, resultou em repetidas falhas no desenvolvimento de inibidores de NAMPT como agentes terapêuticos para o tratamento de qualquer estado de doença quando administrado como fármaco livre.

[005] Portanto, há uma necessidade antiga e não atendida na técnica de melhorar a tolerabilidade, que normalmente é refletida por um aumento no índice terapêutico, dos compostos inibidores de NAMPT (NAMPTi) para o tratamento de estados de doença atribuíveis a células anormais atribuíveis a células anormais que têm uma alta e/ou demanda contínua de ATP, que precisa ser suportada por concentrações intracelulares proporcionais de NAD^+. Os Conjugados Ligante-Fármaco descritos no presente documento, correspondentes ou que incorporam um composto de NAMPTi como uma unidade de fármaco quaternizada (D^+) e cuja Unidade de Ligante tem como alvo as células anormais ou a vizinhança de tais células, atendem às necessidades não atendidas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] As modalidades principais da invenção são composições de Conjugado Ligante-Fármaco representadas pela Fórmula 1:



(Fórmula 1)

ou um sal da mesma, de preferência um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, em que L é uma Unidade de Ligante; W é uma Unidade Clivável de Peptídeo e Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação compreendida de uma porção de PAB ou do tipo PAB, ou W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo da fórmula –Y(W'), em que W' representa uma porção de carboidrato com ligação glicosídica a Y através de um heteroátomo opcionalmente substituído, em que Y é conforme definido anteriormente; D^+ é uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada ligada covalentemente ao restante da estrutura de composição da Fórmula 1 através de um átomo de nitrogênio aromático estrutural quaternizado de uma C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída ou um átomo de nitrogênio estrutural não aromático quaternizado de uma C_9-C_{24} heterociclila parcialmente insaturada ou parcialmente aromática opcionalmente substituída,

em que a ação não enzimática ou enzimática em W/W' de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi compreendido de uma C_5-C_{24} ou C_9-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída por um átomo de nitrogênio aromático estrutural não quaternizado que corresponde ao átomo de nitrogênio estrutural quaternizado anteriormente; e em que o composto do Conjugado Ligante-Fármaco é representado pela Fórmula 1 na qual o subscrito p é substituído por p';

O L_R no Conjugado Ligante-Fármaco é um conector primário

que interconecta a Unidade de Ligante e a Unidade de Fármaco quaternizada através do L_O, em que L_O é um conector secundário opcional que está presente; os subscritos a e b são independentemente 0 ou 1 que indicam a ausência ou presença, respectivamente, de A ou B; o subscrito n é 1, 2, 3 ou 4; A é uma primeira Esticadora opcional; B é uma Unidade de Ramificação que está presente, quando o subscrito b é 1 e o subscrito n é 2, 3 ou 4 ou B está ausente para que o subscrito b seja 0, quando o subscrito n é 1, em que cada um dentre A e B é independentemente uma unidade única selecionada ou é opcionalmente compreendida de ou consiste em duas, três ou quatro subunidades selecionadas independentemente; e subscrito p é um número que está em uma faixa de 1 a 24 e subscrito p' é um número inteiro que está em uma faixa de 1 a 24.

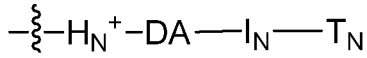
[007] Em alguns aspectos, a Unidade de Ligante de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco ou composto do mesmo é aquela de um anticorpo, definindo assim uma composição ou composto de Conjugado Fármaco-Anticorpo (ADC), e a porção direcionada reconhecida pela Unidade de Ligante de anticorpo de direcionamento da mesma é um antígeno de superfície celular de células anormais, em que o antígeno direcionado então ligado do dito reconhecimento tem capacidade para internalização celular de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição, em que o antígeno está tipicamente presente nas células anormais em maior número de cópias em comparação às células normais distantes do sítio das células anormais.

[008] Em outros aspectos, a Unidade de Ligante de anticorpo de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco ou composto da mesma reconhece um antígeno presente nas proximidades de células anormais nas quais o antígeno está tipicamente presente em maior número de cópias em comparação ao de células normais distantes do sítio das células anormais, em que a ligação ao antígeno direcionado culmina na liberação da Unidade de

Fármaco de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi na proximidade das células anormais, que é seguida pela entrada do composto de NAMPTi dessa liberação nas células anormais.

[009] Em qualquer um desses aspectos, uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada é liberada a partir de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição como um composto de NAMPTi dentro de células anormais ou é liberada nas proximidades das células anormais direcionadas pelo Conjugado Ligante-Fármaco, de modo a exercer um efeito terapêutico devido à inibição intracelular da NAMPT nas células anormais.

[0010] Em alguns aspectos, uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada é representada pela estrutura geral de:



em uma forma de sal, de preferência, em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável, H_N^+ é uma Unidade Frontal de NAMPT quaternizada como o componente quaternizado de D^+ em que a C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída ou C_9-C_{24} heterociclica parcialmente insaturada ou parcialmente aromática opcionalmente substituída desse componente é compreendida de um sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros, em que um átomo de nitrogênio estrutural do mesmo é o sítio de quaternização para L_O, conforme indicado pela linha ondulada até H_N^+;

DA é uma Unidade de Doador-Aceitador em que a Unidade de Doador-Aceitador é ou é compreendida de um grupo funcional de doador ou aceitador de ligações de hidrogênio e está ligada a um átomo estrutural de carbono na posição 2 ou 3 do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 5 membros ou na posição 3 ou 4 do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros, com ciclização formal opcional de DA de volta a um átomo de carbono estrutural adjacente do sistema de anel que contém

nitrogênio com 6 membros através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído introduzido ou um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre opcionalmente substituído, resultando em um sistema de 6,5 ou 6,6 anéis fundidos parcialmente insaturados, parcialmente aromáticos ou completamente aromáticos.

[0011] em que a dita ligação de DA está em relação a um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros e em que a dita ciclização formal ao átomo de carbono adjacente do sistema de anel que contém nitrogênio com 6 membros retém substancialmente a capacidade de ligação de hidrogênio do grupo funcional de doador ou aceitador de DA na ausência da dita ciclização formal;

I_N é uma Unidade de Interconexão de NAMPT, em que a Unidade de Interconexão de NAMPT é ou é compreendida de -X_1-$[C(=O)]_{0,1}$-, –X_1-$S(=O)_{1,2}$-, –X_2-C_6-C_{24} arileno-$[C(=O)]_{0,1}$-, –X_2-C_6-C_{24} arileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, -X_2-C_6-C_{24} arileno-O-, -X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-$[C(=O)_{0,1}]$-, –X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, -X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-O- ou -X_2-C_3-C_{20} heterociclo-$[C(=O)_{0,1}]$-, em que o arileno, heteroarileno e heterociclo são opcionalmente substituídos; e em que X_1 é C_5-C_7 arileno opcionalmente substituído; e X_2 está ausente ou é um C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído.

[0012] T_N é uma Unidade Traseira de NAMPT, em que a Unidade Traseira de NAMPT é ou é compreendida de um resíduo de aminoálcool opcionalmente substituído ou um resíduo de ácido carboxílico-álcool cujo nitrogênio amino ou carbono carbonila está ligado a I_N, ou

T_N é ou é compreendido de uma porção de benzamida opcionalmente substituída cujo átomo de nitrogênio da amida está ligado à I_N com ciclização opcional desse átomo de volta para a I_N ou ao restante da T_N, ou

T_N é ou é compreendido por uma porção arila ou biarila

opcionalmente substituída cujo um átomo estrutural está ligado à I_N ou ao restante da T_N; e

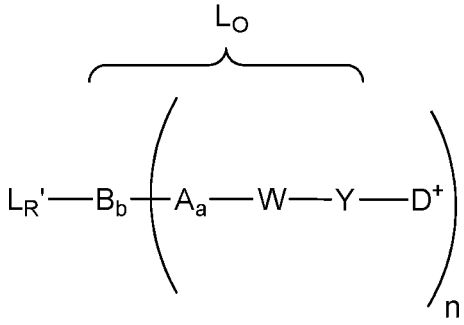
em que T_N ou o restante do mesmo está ligado a I_N, caso esteja presente, em que o dito restante é um C_2-C_7 heteroalquileno opcionalmente substituído ou um C_5-C_6 heterociclo opcionalmente substituído, e

em que a ação enzimática em W/W' de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que H_N é uma Unidade Frontal de NAMPT que é uma C_5-C_{24} ou C_9-C_{24} heteroarila totalmente aromática opcionalmente substituída, compreendido de um sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros, com ciclização opcional de DA para um átomo de carbono estrutural adjacente da heteroarila, e os outros grupos de variáveis são conforme definidos anteriormente; e

em que H_N- ou H_N-DA- do composto de NAMPTi tem capacidade para interagir com o homodímero de NAMPT enzimaticamente competente no sítio de ligação à nicotinamida do mesmo.

[0013] Esses e outros aspectos das Unidades de Fármaco de NAMPT quaternizadas são descritos adicionalmente pelas modalidades da invenção.

[0014] Outras modalidades principais da invenção fornecem compostos comumente denominados de compostos de Ligação a Fármaco com a estrutura da Fórmula I:



(Fórmula I)

ou um sal do mesmo, incluindo sais farmaceuticamente

aceitáveis dos mesmos, em que L_R' é um conector primário do composto de Conector de Fármaco que tem um grupo funcional capaz de formar uma ligação covalente a uma porção de direcionamento que se torna a Unidade de Ligante de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da Fórmula 1, em que o subscrito p é substituído pelo subscrito p', em que os outros grupos variáveis são conforme definidos para essa fórmula; e em que a ação não enzimática ou enzimática em W/W' do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de um ligante de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi compreendido de uma C_5-C_{24} ou C_9-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída por o átomo de nitrogênio estrutural quaternizado anteriormente com ciclização opcional de DA para um átomo de carbono estrutural adjacente da heteroarila nos casos em que o composto de NAMPTi liberado tem a fórmula de H_N-DA-I_N-T_N para o qual os grupos de variáveis são como definidos anteriormente.

[0015] A quaternização de um composto de NAMPTi ou um intermediário do mesmo com uma C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída capaz de quaternização para conjugação a um agente de direcionamento para fornecer um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da Fórmula 1 evita a necessidade de uma alça pré-existente no composto ou a introdução de uma alça no composto para esse fim, dentre os quais o último poderia impactar negativamente a atividade biológica do composto de NAMPT parental liberado então modificado.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0016] A Figura 1 mostra a variação ao longo do tempo (dias) no volume tumoral (mm3) em um modelo de xenoenxerto L540cy após o implante de tumor em camundongos SCID não tratados em comparação àqueles tratados com 1 mg/kg (i.p.) Os Conjugados Anticorpo-Fármaco (8

Unidades de Fármaco de NAMTP quaternizadas/Ab) preparados a partir do anticorpo quimérico cAC_10, que tem como alvo Ag2 (CD30) expresso pelas células tumorais implantadas do modelo de xenoenxerto, preparado a partir dos compostos de Conector de Fármaco **5**, **12** e **26**.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO:

DEFINIÇÕES

[0017] Conforme usado no presente documento e salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, os termos usados no presente documento têm os significados definidos abaixo. Salvo quando contraindicado ou implícito de outro modo, por exemplo, incluindo elementos ou opções mutuamente exclusivos nessas definições e ao longo do presente relatório descritivo, os termos "um" e "uma" significam um ou mais e o termo "ou" significa "e/ou" quando permitido pelo contexto. Conforme usado no presente relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem os referentes plurais, salvo quando o contexto indicar claramente de outro modo.

[0018] Ao longo da presente descrição, por exemplo, em qualquer modalidade descrita ou nas reivindicações, é feita referência a compostos, composições ou métodos que "compreendem" um ou mais componentes, elementos ou etapas especificadas. As modalidades da invenção também incluem especificamente aqueles compostos, composições, composições ou métodos que são, ou consistem em, ou que consistem essencialmente daqueles componentes, elementos ou etapas especificadas. O termo "compreendido(a) de" é usado de maneira intercambiável com o termo "que compreende" e devem ser interpretados como termos equivalentes. Por exemplo, composições, dispositivos, artigos de fabricação ou métodos divulgados que "compreendem" um componente ou etapa estão abertos e incluem ou significam essas composições ou métodos mais um componente ou etapas adicionais. No entanto, esses termos não abrangem elementos não recitados

que invalidariam a funcionalidade das composições, dispositivos, artigos de fabricação ou métodos divulgados para a finalidade destinada. De modo semelhante, as composições, dispositivos, artigos de fabricação ou métodos divulgados que "consistem em" um componente ou etapa são fechados e não incluem ou significam essas composições ou métodos com quantidades evidentes de um componente(s) adicional(is) ou uma etapa(s) adicional(is). Além disso, o termo "que consistem essencialmente em" admite a inclusão de elementos não recitados que têm um efeito negligenciável ou nenhum efeito material sobre a funcionalidade das composições, dispositivos, artigos de fabricação ou métodos descritos para a finalidade destinada, conforme definido no presente documento. Os cabeçalhos das seções utilizados no presente documento servem apenas para fins organizacionais e não devem ser interpretados como limitativos da matéria descrita. Salvo quando indicado de outro modo, são utilizados métodos convencionais de espectroscopia de massa, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de DNA recombinante e farmacologia.

[0019] "Cerca de", conforme usado no presente documento, quando usado em conexão com um valor numérico ou faixa de valores, que são fornecidos para descrever uma propriedade específica de um composto ou composição, indica que o valor ou faixa de valores pode divergir em uma extensão considerada razoável para uma pessoa versada na técnica enquanto descreve a propriedade em particular. Desvios razoáveis incluem aqueles que estão dentro da exatidão ou precisão do(s) instrumento(s) usado(s) na medição, determinação ou derivação da propriedade em particular. Especificamente, o termo "cerca de", quando usado neste contexto, indica que o valor numérico ou intervalo de valores pode variar em 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% ou 0,01% do valor ou intervalo de valores recitados, de modo geral, de 10% a 0,5%, mais tipicamente, de 5% a 1%, ao mesmo tempo que

ainda descreve a propriedade específica.

[0020] Quando usado como um modificador para subscrever p nas fórmulas dos Conjugados Ligante-Fármaco, definido no presente documento como indicando o número médio de Unidades de Fármaco quaternizadas ou porções de conector quaternizadas em uma distribuição de compostos de Conjugados Ligante-Fármaco em uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco, o termo "cerca de" representa as variações no carregamento de fármaco tipicamente esperadas na técnica para a preparação dessas composições. Em um exemplo, quando a conjugação é para resíduos de cisteína de ligações dissulfeto entre cadeias reduzidas de um anticorpo que fornece oito locais potenciais de conjugação e uma carga de fármaco desejada de 4 é desejada, as composições serão frequentemente obtidas com menores quantidades de espécies de compostos de Conjugado com maior carga e menor carga, em que o último inclui, algumas vezes, anticorpo não conjugado. Nesse caso, as composições podem ser obtidas caracterizadas pelo índice p que está em uma faixa de 3,5 a 4,4 ou de 3,6 a 4,3, ou de 3,8 a 4,2. Em outro exemplo, quando todos os oito resíduos de cisteína da redução da ligação de dissulfeto entre cadeias devem ser conjugados com o uso de um excesso de composto de Conector de Fármaco, então, são obtidas composições de Conjugado Ligante-Fármaco que podem ter apenas quantidades menores de espécies de compostos Conjugados com maior carga nas quais apenas uma quantidade não significativa de anticorpo não conjugado está presente. Nesse caso, as composições conjugadas podem ser obtidas caracterizadas pelo índice p que está em uma faixa de 7,5 a 8, de 7,6 a 8, de 7,7 a 8, de 7,8 a 8 ou de 7,9 a 8.

[0021] "Retém essencialmente", "que retém essencialmente" e termos semelhantes, conforme usados no presente documento, se referem a uma propriedade, característica, função ou atividade de um composto ou composição ou porção do mesmo cuja alteração não foi detectada ou está

dentro de um erro experimental de determinação dessa mesma atividade, característica ou propriedade de um composto ou composição ou porção da estrutura relacionada.

[0022] "Retém substancialmente", "que retém substancialmente" e termos semelhantes, conforme usado no presente documento, se referem a um valor medido de uma propriedade física ou característica de um composto ou composição ou porção do mesmo que pode ser estatisticamente diferente da determinação dessa mesma propriedade física de outro composto ou composição ou porção da estrutura relacionada, porém que essa diferença não se traduza em uma diferença estatisticamente significativa ou relevante na atividade biológica ou propriedade farmacológica em um sistema de teste biológico adequado para avaliar essa atividade ou propriedade (ou seja, a atividade ou a propriedade biológica é essencialmente retida). Desse modo, a frase "retém substancialmente" é feita em referência ao efeito que uma propriedade ou característica física de um composto ou composição tem sobre uma propriedade físico-química ou farmacológica ou atividade biológica que está explicitamente associada a essa propriedade ou característica física.

[0023] "Negligenciável" ou "desprezível", conforme usado no presente documento, é uma quantidade de impureza abaixo do nível de quantificação da análise por HPLC e, caso esteja presente, representa de cerca de 0,5% a cerca de 0,1% em peso ou menos da composição que ela contamina. Dependendo do contexto, esses termos podem significar alternativamente que nenhuma diferença estatisticamente significativa é observada entre os valores ou resultados medidos ou estão dentro de um erro experimental da instrumentação usada para obter esses valores. As diferenças desprezíveis nos valores de um parâmetro determinado experimentalmente não implicam que uma impureza caracterizada por esse parâmetro esteja presente em quantidade insignificante. De modo semelhante, um resultado insignificante devido à presença de uma impureza não implica que a impureza

esteja presente em quantidade insignificante.

[0024] "Que contém predominantemente", "que tem predominantemente" e termos semelhantes, conforme usado no presente documento, se referem ao componente principal de uma mistura. Quando a mistura é composta por dois componentes, o componente principal representa mais de 50% em peso da mistura. Com uma mistura de três ou mais componentes, o componente predominante é o presente em maior quantidade na mistura e pode ou não representar a maioria da massa da mistura.

[0025] "Grupo de retirada de elétrons", como o termo é usado no presente documento, se refere a um grupo funcional ou átomo eletronegativo que afasta a densidade de elétrons de um átomo ao qual está ligado indutivamente e/ou por ressonância, o que for mais dominante (isto é, um grupo ou átomo funcional pode doar elétrons por ressonância, mas pode, em geral, retirar elétrons indutivamente) e tende a estabilizar ânions ou porções ricas em elétrons. O efeito de retirada de elétrons é transmitido de maneira tipicamente indutiva, embora de modo atenuado, para outros átomos ligados ao átomo ligado que se tornou deficiente em elétrons pelo grupo de retirada de elétrons (EWG), aumentando assim a eletrofilicidade ou diminuindo a nucleofilicidade de um centro reativo mais remoto.

[0026] Um grupo de retirada de elétrons é tipicamente selecionado a partir do grupo que consiste em $-C(=O)R^{op}$, $-CN$, $-NO_2$, $-CX_3$, $-X$, $-C(=O)OR'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R')R^{op}$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)X$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2OR'$, $-SO_3H_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-PO_3H_2$, $-P(=O)(OR')(OR^{op})_2$, $-NO$, $-NH_2$, $-N(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_{3+}$ e sais dos mesmos, em que X é -F, -Br, -Cl ou -I, e em que R' é hidrogênio ou R^{op}, em que R^{op} é selecionado a partir de um agrupamento, conforme descrito em outros lugares para substituintes opcionais e, em alguns aspectos, são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_1-C_{12} alquila, C_1-C_8 alquila, C_1-C_6 alquila C_1-C_4 alquila, C_5-C_{24} heteroarila, C_5-C_{10} heteroarilas,

C_5-C_{10} heteroarilas, C_5-C_6 heteroarila, C_6-C_{24} arila e C_6-C_{10} arila e em outros aspectos são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_1-C_6 alquila e fenila. Um EWG também pode ser uma arila (por exemplo, fenila) ou heteroarila, dependendo de sua substituição e determinados grupos heteroarila deficientes em elétrons (por exemplo, piridina). Desse modo, em alguns aspectos, um "grupo de retirada de elétrons" inclui ainda C_5-C_{24} heteroarilas com deficiência de elétrons e C_6-C_{24} arilas que são substituídos adicionalmente por substituintes de retirada de elétrons. Mais tipicamente, um grupo de retirada de elétrons é selecionado a partir do grupo que consiste em -C(=O)R^{op}, -CN, -NO_2, -CX_3 e –X, em que X é halogênio, tipicamente selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em –F e –Cl e R^{op} é C_1-C_6 alquila ou fenila. Dependendo de seus substituintes, uma porção alquila opcionalmente substituída também pode ser um grupo de retirada de elétrons e, portanto, nesses casos, os aspectos são abrangidos pelo termo para um grupo de retirada de elétrons.

[0027] "Grupo doador de elétrons", como o termo é usado no presente documento, se refere a um grupo funcional ou átomo eletropositivo que aumenta a densidade de elétrons de um átomo ao qual está ligado indutivamente e/ou por ressonância, o que for mais dominante (isto é, um grupo funcional ou um átomo pode retirar elétron indutivamente, mas pode doar o elétron por ressonância) e tende a estabilizar cátions ou sistemas com poucos elétrons. O efeito doador de elétrons é tipicamente transmitido por ressonância a outros átomos ligados ao átomo ligado que foi enriquecido com elétrons pelo grupo doador de elétrons (EDG), aumentando assim a nucleofilicidade ou diminuindo a eletrofilicidade de um centro reativo mais remoto. Tipicamente, um grupo doador de elétrons é selecionado a partir do grupo que consiste em –OH, -OR', -NH_2, -NHR' e N(R')$_2$, em que cada R' é hidrogênio ou R^{op} em que R^{op} é selecionado independentemente de C_1-C_{12} alquila, tipicamente C_1-C_6 alquila. Dependendo de seus substituintes, uma

porção C_6-C_{24} arila, C_5-C_{24} heteroarila ou C_3-C_{12} alquila insaturada também pode ser um grupo doador de elétrons e, em alguns aspectos, essas porções são englobadas pelo termo para um grupo doador de elétrons.

[0028] "Porção", conforme usado no presente documento, significa um segmento, fragmento ou grupo funcional especificado de uma molécula ou composto. Às vezes, as porções são indicadas como entidades químicas que são incorporadas ou fixadas a (isto é, um substituinte ou grupo variável de) uma molécula, composto ou fórmula química.

[0029] Salvo quando indicado de outro modo, para qualquer grupo ou porção substituinte descrito no presente documento por um determinado intervalo de átomos de carbono, o intervalo indicado significa que qualquer número individual de átomos de carbono é descrito. Assim, a referência a, por exemplo, "C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída" ou "C_2-C_6 alquenila opcionalmente substituída" significa especificamente que uma porção alquila de 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, opcionalmente substituída, conforme definido no presente documento, está presente, ou está presente uma porção alquenila de 2, 3, 4, 5 ou 6 carbonos, opcionalmente substituído, conforme definido no presente documento. Todas essas indicações numéricas estão expressamente destinadas a descrever todos os grupos individuais de átomos de carbono; e assim "C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída" inclui metila, etila, alquilas de 3 carbonos e alquilas de 4 carbonos, incluindo todos os seus isômeros posicionais, substituídos ou não substituídos. Assim, quando uma porção de alquila é substituída, as referências numéricas se referem a uma porção de base não substituída e não devem incluir átomos de carbono de alquila fixados não diretamente à porção de base que podem estar presentes nos substituintes dessa porção de base. Para ésteres, carbonatos, carbamatos e ureias, conforme definido no presente documento que são identificados por uma determinada faixa de átomos de carbono, a faixa designada inclui o carbono de carbonila do respectivo grupo funcional. Desse modo, um C_1 éster

se refere a um éster de formato e um C_2 éster se refere a um éster de acetato.

[0030] Os substituintes orgânicos, porções e grupos descritos no presente documento e para outras porções descritas no presente documento, de modo geral, excluirão porções instáveis com exceção de quando essas porções instáveis são espécies transitórias que podem ser usadas para produzir um composto com estabilidade química suficiente para um ou mais dentre os usos descritos no presente documento. Os substituintes, porções ou grupos por operação das definições fornecidas no presente documento que resultam naqueles que têm um carbono pentavalente são especificamente excluídos.

[0031] "Alquila", conforme usado no presente documento, por si só ou como parte de outro termo, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a metila ou a um conjunto de átomos de carbono contíguos, dentre os quais um é monovalente, em que um ou mais átomos de carbono são saturados (isto é, é composto de um ou mais carbonos sp^3) e são covalentemente ligados entre si em disposições normais, secundários, terciários ou cíclicos, isto é, em uma disposição linear, ramificado, cíclico ou alguma combinação dos mesmos. Quando os átomos de carbono saturados contíguos estão em uma disposição cíclica, essas porções de alquila são, em alguns aspectos, denominadas de carbociclilas, conforme definido mais adiante no presente documento.

[0032] Quando se refere a uma porção de alquila como um substituinte a uma estrutura Markush ou outra porção orgânica, a alquila é ligada unicamente à estrutura Markush ou a outra porção orgânica à qual está associada através de um carbono sp^3 do substituinte alquila. Um substituinte alquila, conforme usado no presente documento, contém, portanto, pelo menos uma porção saturada e também pode conter uma ou mais porções ou grupos não saturados. Desse modo, um substituinte alquila pode conter adicionalmente uma, duas, três ou mais, tipicamente 1, 2 ou 3, mais tipicamente 1 ou 2 ligações duplas e/ou triplas selecionadas

independentemente para definir um substituinte alquila insaturado e pode ser substituído (ou seja, opcionalmente substituído) por outras porções conforme definido no presente documento para substituintes opcionais excluindo alquila, arilalquila, heteroarilalquila, alquenila e alquinila. Um substituinte alquila não substituído saturado contém átomos de carbono saturados (isto é, carbonos sp^3) e nenhum átomo de carbono sp^2 ou sp. Um substituinte alquila insaturado contém pelo menos um átomo de carbono sp^3 saturado que é monovalente para o seu sítio de ligação à estrutura de Markush ou outra porção orgânica à qual está associado e pelo menos dois átomos de carbono sp^2 ou sp que estão em conjugação.

[0033] Salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, o termo "alquila" indicará um radical hidrocarboneto não cíclico saturado, em que o radical hidrocarboneto é metila ou tem o número indicado de átomos de carbono saturados ligados covalentemente, por exemplo, "C_1-C_6 alquila" ou "C_1-C_6 alquila" significa uma porção ou grupo alquila saturada que contém 1 átomo de carbono saturado (ou seja, é metila) ou 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono saturados não cíclicos contíguos e "C_1-C_8 alquila" se refere a uma porção ou grupo alquila saturada com 1 átomo de carbono saturado ou 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono contíguos saturados não cíclicos. O número de átomos de carbono saturados em uma porção ou grupo alquila, salvo quando especificado de outro modo, está em uma faixa de 1 a 50, 1 a 30, tipicamente de 1 a 20 ou 1 a 12, e mais tipicamente de 1 a 8, 1 a 6 ou 1 a 4. Em alguns aspectos, alquila se refere a uma C_1-C_8 alquila saturada e, em outros aspectos, é um radical C_1-C_6 alquila ou C_1-C_4 saturado, em que o último é às vezes denominado de alquila inferior. Quando o número de átomos de carbono não é indicado, uma porção, grupo ou substituinte alquila saturada tem de 1 a 8 átomos de carbono saturados e uma porção alquila, grupo ou substituinte insaturado tem um total de 1 a 8 átomos de carbono não aromáticos saturados e insaturados em que pelo menos um átomo de carbono

é um átomo de carbono sp^3 monovalente e é, de outro modo, totalmente saturado. Em alguns aspectos, uma porção de alquila não é substituída e em outros aspectos é substituída por 1 a 4, tipicamente, 1 a 3 ou 1 ou 2 porções selecionadas independentemente, conforme definido no presente documento, incluindo substituintes conforme descrito no presente documento, para substituintes opcionais, excluindo alquila, arilalquila, heteroarilalquila, alquenila ou alquinila. Quando uma porção de alquila é insaturada, essas porções abrangem porções de alquila saturadas que não são metila, conforme descrito no presente documento, mas que contém dentro da cadeia de carbono contígua grupos funcionais de ligação dupla e/ou tripla, um dentre esses grupos funcionais e, mais tipicamente, são porções C_3-C_{12} insaturadas e, mais tipicamente, são porções C_3-C_8 insaturadas ou porções de alquila C_3-C_6 insaturadas e podem ser não substituídas ou substituídas de maneira semelhante (isto é, opcionalmente substituídas) no(s) átomo(s) de carbono saturado e/ou insaturado da porção de alquila não saturada.

[0034] Em alguns aspectos, quando um substituinte, porção ou grupo alquila é especificado, as espécies são aquelas derivadas da remoção de um átomo de hidrogênio de um alcano parental (isto é, se torna monovalente) e são exemplificadas por metila, etila, 1-propil(n-propil), 2-propil(isopropila, -$CH(CH_3)_2$), 1-butil(n-butila), 2-metil-1-propil(isobutila, -CH_2CH $(CH_3)_2$), 2-butil(sec-butila, -$CH(CH_3)$ CH_2CH_3), 2-metil-2-propila (t-butila, -$C(CH_3)_3$), amila, isoamila e sec-amila e, em outros aspectos, um substituinte, porção ou grupo alquila são ou são adicionalmente exemplificados por outras porções de alquila lineares e de cadeia ramificada.

[0035] "Alquileno", conforme usado no presente documento, por si só como parte de outro termo, salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, se refere a um dirradical de hidrocarboneto saturado, ramificado ou de cadeia linear, substituído ou não substituído, em que um ou mais átomos de carbono são saturados (isto é, são compostos de um ou mais

carbonos sp^3), do número declarado de átomos de carbono variando de 1 a 50 ou 1 a 30, tipicamente 1 a 20 ou 1 a 12 átomos de carbono, mais tipicamente 1 a 8, 1 ou 6 ou 1 a 4 átomos de carbono e que tem dois centros de radical (isto é, divalentes) derivados da remoção de dois átomos de hidrogênio dos mesmos ou dois átomos de carbono saturados diferentes (isto é, sp^3) de um alcano parental. Uma porção de alquileno, em alguns aspectos, é um radical alquila, conforme descrito no presente documento, no qual um átomo de hidrogênio foi removido de outro de seus carbonos saturados ou do carbono radical de um radical alquila para formar um dirradical. Em outros aspectos, uma porção de alquileno é ou é ainda mais abrangida por uma porção divalente derivada da remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono saturado de uma porção de alquila parental e são exemplificados, sem limitação, por metileno (-CH_2-), 1,2-etileno (-CH_2CH_2-), 1,3-propileno (-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,4-butileno (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-) e dirradicais semelhantes. Tipicamente, um alquileno é um hidrocarboneto de cadeia ramificada ou linear que contém apenas carbonos sp^3 (isto é, é totalmente saturado apesar dos átomos de carbono radicais) e, em alguns aspectos, não é substituído. Em outros aspectos, um alquileno contém um sítio interno de insaturação(ões) na forma de um ou mais grupos funcionais de ligação dupla e/ou tripla, tipicamente 1 ou 2, mais tipicamente 1, esses grupos funcionais, de modo que os carbonos terminais da porção alquileno não saturada sejam átomos de carbono sp^3 monovalentes. Ainda em outros aspectos, o alquileno é substituído por 1 a 4, tipicamente 1 a 3 ou 1 ou 2 substituintes, conforme definido no presente documento, para substituintes opcionais em átomo(s) de carbono saturado de uma porção de alquileno saturado ou átomo(s) carbono saturado e/ou insaturado de uma porção de alquileno não saturada. Esse substituinte opcional exclui arilalquila, heteroarilalquila, alquenila, alquinila e alquila, salvo quando essa alquila for descrita como compreendendo Ao ou como componente de uma Unidade Básica.

[0036] "Carbociclila", conforme usado no presente documento, por si só ou como parte de outro termo, salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, se refere a um radical de um sistema de anéis monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos, em que cada um dos átomos que formam o sistema em anel (ou seja, átomos estruturais) é um átomo de carbono e em que um ou mais desses átomos de carbono em cada anel do sistema de anel cíclico é saturado (isto é, é composto de um ou mais carbonos sp^3). Desse modo, uma carbociclila é uma disposição cíclica de carbonos saturados, mas também pode conter átomo(s) de carbono insaturado e, portanto, seu anel carbocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado ou pode ser fundido com um sistema de anel aromático, em que os pontos de fusão ao carbocíclico e sistemas de anéis aromáticos são para carbonos adjacentes de cada um desses sistemas de anéis.

[0037] Quando a carbociclila é usada como um grupo Markush (isto é, um substituinte), a carbociclila é fixada a uma fórmula de Markush ou a uma outra porção orgânica à qual está associada através de um átomo de carbono envolvido no sistema de anel carbocíclico da porção de carbociclila, desde que o átomo de carbono não seja aromático. Esse átomo de carbono pode ser proveniente de um átomo de carbono sp^3 monovalente de um anel carbocíclico de uma carbociclila saturada ou insaturada ou de um carbono sp^2 de um anel insaturado de um carbociclila insaturada. Quando um carbono insaturado de uma porção alqueno que compreende o substituinte carbociclila é ligado a uma fórmula de Markush à qual está associado, essa carbociclila é denominada algumas vezes de substituinte cicloalcenila. O número de átomos de carbono em um grupo ou substituinte carbociclila é definido pelo número total de átomos de carbono estrutural do sistema de anel carbocíclico do mesmo. Esse número, salvo quando indicado de outro modo, está em uma faixa de 3 a 50 ou 3 a 30, tipicamente de 3 a 20 ou 3 a 12, mais tipicamente de 3 a 8 ou 3 a 6 átomos de carbono estruturais, por exemplo, C_3-C_8 carbociclila

significa substituinte, porção ou grupo carbociclila que contém 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono carbocíclicos e C_3-C_6 carbociclila significa um substituinte, porção ou grupo carbociclila que contém 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono carbocíclicos. Em alguns aspectos, uma carbociclila não é substituída e, em outros aspectos, é derivada pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo do anel estrutural de um cicloalcano ou cicloaleno parental. As C_3-C_8 carbociclilas representativas são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentadienila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, 1,3-ciclo-hexadienila, 1,4-ciclo-hexadienila, ciclo-heptila, 1,3-ciclo-heptadienila, 1,3,5-ciclo-ciclotoctila.

[0038] Portanto, substituintes, porções ou grupos carbociclila têm tipicamente 3, 4, 5, 6, 7, 8 átomos de carbono em seu sistema de anéis carbocíclicos e podem conter ligações duplas exo-cíclicas ou endo-cíclicas ou ligações triplas endo-cíclicas ou uma combinação de ambas, nas quais as ligações duplas ou triplas endo-cíclicas, ou a combinação de ambas, não formam um sistema conjugado cíclico de 4n + 2 elétrons. Um sistema de anel bicíclico pode compartilhar dois átomos de carbono e um sistema de anel tricíclico pode compartilhar um total de 3 ou 4 átomos de carbono. Em alguns aspectos, uma carbociclila é uma C_3-C_8 ou C_3-C_6 carbociclila que pode ser substituída (ou seja, opcionalmente substituída) por um ou mais ou 1 a 4, tipicamente 1 a 3 ou 1 ou 2 porções descritas no presente documento para alquila, alquenila, alquinila, arila, arilalquila e alquilarila e/ou com outras porções como incluindo substituinte(s), conforme definido no presente documento para substituintes opcionais e, em alguns aspectos, é não substituída. Em outros aspectos, uma porção, grupo ou substituinte cicloalquila é uma C_3-C_6 cicloalquila selecionada a partir do grupo que consiste em ciclopropila, ciclopentila e ciclo-hexila ou é uma C_3-C_8 cicloalquila que engloba esse grupo e também abrange outras porções cíclicas que não têm mais de 8 átomos de carbono em seus sistemas de anéis cíclicos.

Quando o número de átomos de carbono não é indicado, uma porção, grupo ou substituinte carbociclila tem de 3 a 8 átomos de carbono em seu sistema de anel carboxílico e, portanto, é uma C_3-C_8 cicloalquila.

[0039] "Carbociclo", por si só ou como parte de outro termo, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a uma carbociclila opcionalmente substituída conforme definido acima, em que outro átomo de hidrogênio de seu sistema de anel de cicloalquila foi removido (ou seja, é divalente) e é, salvo quando especificado de outro modo, um C_3-C_{50} ou C_3-C_{30} carbociclo, tipicamente um C_3-C_{20} ou C_3-C_{12} carbociclo, mais tipicamente, um C_3-C_8 ou C_3-C_6 carbociclo e, em alguns aspectos, não é substituído. Quando o número de átomos de carbono não é indicado, uma porção, grupo ou substituinte carbociclila tem de 3 a 8 átomos de carbono em seu sistema de anel carboxílico e, portanto, é um C_3-C_8 carbociclo. Em alguns aspectos, outro átomo de hidrogênio é removido do átomo de carbono monovalente da cicloalquila para formar um átomo de carbono divalente. Nesses aspectos, uma porção grupo ou substituinte carbociclo é um C_3-C_6 carbociclo na forma de um sistema de anel espiro e é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclopropil-1,1-di-ila, ciclobutil-1,1-di-ila, ciclopent-1,1-di-ila e ciclo-hex-1,1-di-ila ou é um C_3-C_8 carbociclo que abrange esse grupo e é ainda abrangido por outras porções cíclicas divalentes que não têm mais que 8 átomos de carbono em seus sistemas de anéis cíclicos. Um carbociclo pode ser um carbociclo saturado ou insaturado e/ou pode ser não substituído ou não substituído da mesma maneira que a descrita para uma porção de carbociclila. Caso não seja saturado, um dentre ou ambos os átomos de carbono monovalentes da porção carbociclo podem ser átomos de carbono sp^2 do mesmo ou de um grupo funcional de ligação dupla diferente ou ambos os átomos de carbono monovalentes podem ser átomos de carbono sp^3.

[0040] "Alquenila", como os termos são usados no presente documento, por si só ou como parte de outro termo, salvo quando declarado

ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção, substituinte ou grupo orgânico que compreende um ou mais grupos funcionais de ligação dupla (por exemplo, uma porção d e-CH=CH-) ou 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 ou mais, tipicamente 1, 2 ou 3 desses grupos funcionais, mais tipicamente um desses grupos funcionais e, em alguns aspectos, pode ser substituído (isto é, é opcionalmente substituído) por uma porção ou grupo arila como fenila ou pode conter átomos de carbono normais, secundários, terciários ou cíclicos ligados não aromáticos, isto é, lineares, ramificados, cíclicos ou qualquer combinação dos mesmos como parte da umidade base, salvo quando o substituinte, porção ou grupo alquenila é uma porção de vinila (por exemplo, uma porção -CH=CH_2). Uma porção, grupo ou substituinte alquenila com múltiplas ligações duplas pode ter as ligações duplas dispostas de maneira contígua (isto é, uma porção 1,3-butadienila) ou de maneira não contígua com um ou mais átomos de carbono saturados ou uma combinação dos mesmos, desde que uma disposição contígua cíclica de ligações duplas não formem um sistema conjugado cíclico de 4n + 2 elétrons (isto é, não é aromático).

[0041] Uma porção, grupo ou substituinte alquenila contém pelo menos um átomo de carbono sp^2 no qual esse átomo de carbono é divalente e está duplamente ligado a outra porção orgânica ou estrutura de Markush à qual está associado ou contém pelo menos dois átomos de carbono sp^2 em conjugação com cada um outro no qual um dos átomos de carbono sp^2 é monovalente e está ligado unicamente à outra porção orgânica ou estrutura de Markush à qual está associado. Tipicamente, quando a alquenila é usada como um grupo Markush (ou seja, é um substituinte), a alquenila é unicamente ligada a uma fórmula de Markush ou a outra porção orgânica à qual está associada através de um carbono sp^2 de um de seus grupos funcionais alcenos. Em alguns aspectos, quando uma porção alquenila é especificada, a espécie abrange aquelas correspondentes a qualquer um dentre os grupos alquila ou carbociclila opcionalmente substituída ou grupos

substituintes descritos no presente documento que têm uma ou mais endo ligações duplas nas quais um átomo de carbono sp^2 é um grupo monovalente e monovalente derivado da remoção de um átomo de hidrogênio de um carbono sp^2 de um composto alqueno parental. Tais porções monovalentes são exemplificadas, sem limitação, por vinila (-CH=CH_2), alila, 1-metilvinila, butenila, isobutenila, 3-metil-2-butenila, 1-pentenila, ciclopentenila, 1-metila-ciclopentenila, 1-hexenila, 3-hexenila e ciclo-hexenila. Em alguns aspectos, o termo alquenila abrange aquelas e/ou outras porções lineares, cíclicas e ramificadas, todas as porções que contêm carbono que contém pelo menos um grupo funcional de ligação dupla no qual um dos átomos de carbono sp^2 é monovalente.

[0042] O número de átomos de carbono em uma porção alquenila é definido pelo número de átomos de carbono sp^2 do grupo funcional alqueno que define a mesma como um substituinte alquenila e pelo número total de átomos de carbono não aromáticos contíguos fixados a cada um desses carbonos sp^2, sem incluir qualquer átomo de carbono da outra porção ou estrutura de Markush, para a qual a porção alquenila é um grupo variável e de qualquer substituinte opcional à porção alquenila. Esse número está em uma faixa de 1 a 50 ou 1 a 30, tipicamente, 1 a 20 ou 1 a 12, mais tipicamente 1 a 8, 1 a 6 ou 1 a 4 átomos de carbono quando o grupo funcional de ligação dupla está duplamente ligado a uma estrutura de Markush (por exemplo, CH_2) ou está em uma faixa de 2 a 50, tipicamente 2 a 30, 2 a 20 ou 2 a 12, mais tipicamente 2 a 8, 2 a 6 ou 2 a 4 átomos de carbono, quando o grupo funcional de ligação dupla é isolado ligado à estrutura de Markush (por exemplo, -CH=CH_2). Por exemplo, C_2-C_8 alquenila ou C_2-C_8 alquenila significa uma porção alquenila que contém 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono nos quais pelo menos dois são átomos de carbono sp^2 em conjugação um com o outro em que um dentre esses átomos de carbono é monovalente, e C_2-C_6 alquenila ou C_2-C_6 alquenila significa uma porção alquenila que contém 2, 3, 4, 5 ou 6

átomos de carbono em que pelo menos dois são carbonos sp^2 que estão em conjugação um com o outro em que um dentre esses átomos de carbono é monovalente. Em alguns aspectos, um substituinte ou grupo alquenila é uma porção C_2-C_6 ou C_2-C_4 alquenila com dois carbonos sp^2 que estão em conjugação um com o outro em que um dentre esses átomos de carbono é monovalente e, em outros aspectos, a porção alquenila não é substituída ou é substituída por 1 a 4 ou mais, tipicamente 1 a 3, mais tipicamente 1 ou 2, substituintes selecionados independentemente, conforme definido no presente documento para substituintes opcionais, excluindo alquila, arilalquila, heteroarilalquila, alquenila e alquinila. Quando o número de átomos de carbono não é indicado, uma porção, grupo ou substituinte alquenila tem de 2 a 8 átomos de carbono.

[0043] "Alquenileno", conforme usado no presente documento, por si só ou como parte de outro termo, salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, se refere a uma porção, substituinte ou grupo orgânico que compreende uma ou mais porções de ligação dupla, conforme descrito anteriormente para alquenila, do número indicado de átomos de carbono e tem dois centros radicais derivados da remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo ou de dois átomos de carbono sp^2 diferentes de um grupo funcional alqueno ou de dois átomos de carbono sp^2 de dois grupos funcionais alcenos diferentes, em um alqueno parental. Em alguns aspectos, uma porção alquenileno é a de um radical alquenila, conforme descrito no presente documento, no qual um átomo de hidrogênio foi removido do mesmo ou de um átomo de carbono sp^2 diferente de um grupo funcional de ligação dupla do radical alquenila ou de um carbono sp^2 de um grupo funcional de ligação dupla diferente para fornecer um dirradical. Tipicamente, as porções alquenileno abrangem diretórios que contém a estrutura de –C=C- ou –C=C-X_1-C=C- em que X_1 está ausente ou é um alquileno saturado opcionalmente substituído, conforme definido no presente documento, que é tipicamente um

C_1-C_6 alquileno, que normalmente não é substituído. O número de átomos de carbono em uma porção alquenileno é definido pelo número de átomos de carbono sp^2 de seu(s) grupo(s) funcional(is) alqueno que define a mesma como uma porção alquenileno e o número total de átomos de carbono não aromáticos contíguos fixados a cada um de seus carbonos sp^2 que não incluem átomos de carbono da outra porção ou estrutura de Markush na qual a porção alquenila está presente como um grupo variável. Esse número, salvo quando especificado de outro modo, está em uma faixa de 2 a 50 ou 2 a 30, tipicamente de 2 a 20 ou 2 a 12, mais tipicamente de 2 a 8, 2 a 6 ou 2 a 4 átomos de carbono. Por exemplo, C_2-C_8 alquenileno ou C_2-C_8 alquenileno significa uma porção alquenileno que contém 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, nos quais pelo menos dois são carbonos sp^2 nos quais um é divalente ou ambos são monovalentes, que estão em conjugação um com o outro e C_2-C_6 alquenileno ou C_2-C_6 alquenileno significa uma porção alquenila que contém 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono nos quais pelo menos dois são carbonos sp^2, nos quais pelo menos dois são carbonos sp^2 nos quais um é divalente ou ambos são monovalentes que estão conjugados entre si. Em alguns aspectos, uma porção alquenileno é um C_2-C_6 ou C_2-C_4 alquenileno com dois carbonos sp^2 que estão em conjugação um com o outro, nos quais os dois átomos de carbono sp^2 são monovalentes e, em alguns aspectos, não são substituídos. Quando o número de átomos de carbono não é indicado, uma porção alquenileno tem de 2 a 8 átomos de carbono e é não substituída ou substituída da mesma maneira descrita para uma porção alquenila.

[0044] "Arila", como os termos são usados no presente documento, por si só ou como parte de outro termo, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção, substituinte ou grupo orgânico com um sistema de anéis aromáticos ou fundidos com nenhum heteroátomo no anel que compreende ou que consiste em 1, 2, 3 ou 4 a 6 anéis aromáticos, dentre os quais cada um é, independentemente, substituído opcionalmente,

tipicamente consistindo em 1 a 3 anéis aromáticos, mais tipicamente 1 ou 2 anéis aromáticos, dentre os quais cada um é, independentemente, substituído opcionalmente, em que os anéis são compostos de apenas átomos de carbono que participam de um sistema ciclicamente conjugado de 4n + 2 elétrons (regra de Hückel), tipicamente 6, 10 ou 14 elétrons, dentre os quais alguns podem participar adicionalmente da conjugação exocíclica com um heteroátomo (conjugado cruzado, por exemplo, quinona). Substituintes, porções ou grupos arila são tipicamente formados por seis, oito, dez ou mais átomos de carbono aromáticos contíguos até 24 para incluir C_6-C_{24} arila e, em alguns aspectos, é um C_6-C_{20} arila ou C_6-C_{12}. Os substituintes, porções ou grupos arila são opcionalmente substituídos e, em alguns aspectos, não são substituídos ou são substituídos por 1, 2, 3 ou mais, tipicamente 1 ou 2, substituintes selecionados independentemente, conforme definido no presente documento para alquila, alquenila, alquinila ou outra porção no presente documento descrita, incluindo outra arila ou uma hetereoarila para formar um biarila e substituintes opcionais, conforme definido no presente documento. Em outros aspectos, as arilas são C_6-C_{10} arilas, como fenila e naftalenila e fenantrila. Como a aromaticidade em uma porção arila neutra exige um número par ou elétrons, será entendido que um determinado intervalo para essa porção não abrangerá espécies com um número ímpar de carbonos aromáticos. Quando a arila é usada como um grupo Markush (isto é, um substituinte), a arila é fixada a uma fórmula de Markush ou a outra porção orgânica à qual está associado através de um carbono aromático do grupo arila.

[0045] "Heterociclila", como os termos são usados no presente documento, por si só ou como parte de outro termo, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a uma carbociclila na qual um ou mais, mas não todos os átomos de carbono estrutural com seus átomos de hidrogênio conectados dentro do sistema de anel carbocíclico são substituídos

por heteroátomos ou porções de heteroátomos selecionados independentemente, substituídos opcionalmente quando permitido, incluindo, sem limitação, N/NH, O, S, Se, B, Si e P, em que dois ou mais heteroátomos ou porções heteroátomo, tipicamente 2, podem ser adjacentes um ao outro ou separados por um ou mais átomos de carbono dentro do mesmo sistema de anéis, tipicamente por 1 a 3 átomos de carbono. Esses heteroátomos ou porções heteroátomo são tipicamente N/NH, O e S. Uma heterociclila contém, de modo geral, um átomo de carbono estrutural monovalente ou um radical heteroátomo ou heteroátomo monovalente e tem um total de um a dez heteroátomos e/ou porções heteroátomo, tipicamente um total de 1 a 5, ou mais tipicamente, um total de 1 a 3 ou 1 ou 2, desde que nem todos os átomos estruturais em qualquer um dos anéis heterocíclicos na heterociclila sejam heteroátomos e/ou porções heteroátomo (ou seja, pelo menos um átomo de carbono não foi substituído em cada anel cíclico e com pelo menos um carbono que é substituído em um dos anéis cíclicos), em que cada heteroátomo ou unidade de heteroátomo no(s) anel(is), opcionalmente substituído(s) quando permitido, seja selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em N/NH, O e S, desde que nenhum anel contenha dois átomos adjacentes de O ou S. Os heterociclos e heterociclilas exemplificativos são denominados coletivamente de heterociclos, são fornecidos por Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), particularmente, Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 e 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1950 até o presente), em particular, Volumes 13, 14, 16, 19 e 28; e J. Am. Chem. Soc. 1960, 82: 5.545 a 5.473 particularmente 5.566 a 5.573).

[0046] Quando a heterociclila é usada como um grupo Markush (ou seja, como um substituinte), um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado da heterociclila é fixado a uma estrutura Markush ou a outra

porção à qual está associada através de um átomo de carbono ou um heteroátomo desse anel heterocíclico, quando essa ligação não resultar em um estado de oxidação formal instável ou não permitido desse carbono ou heteroátomo. Uma heterociclila nesse contexto é uma porção monovalente na qual um anel heterocíclico do sistema de anel heterocíclico que define o mesmo como heterociclila não é aromático, porém pode ser fundido com um anel carbocíclico, arila ou heteroarila e inclui porções de fenil- (ou seja, benzo) heterocíclicas fundidas.

[0047] Em alguns aspectos, uma heterociclila é uma C_3-C_{50} ou C_3-C_{30} carbociclila, normalmente uma C_3-C_{20} ou C_3-C_{12} carbociclila, mais tipicamente uma C_3-C_8 ou C_3-C_6 carbociclila em que 1, 2 ou 3 ou mais, porém não todos os carbonos do mesmo de seu sistema de anel cicloalquila são substituídos junto de seus hidrogênios fixados, tipicamente 1, 2, 3 ou 4, mais tipicamente 1 ou 2, são substituídos, por um radical de heteroátomo ou heteroátomo selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em N/NH, O e S, opcionalmente substituído quando permitido e, portanto, é uma C_3-C_{50} ou C_3-C_{30} heterociclila, de modo geral, uma C_3-C_{20} ou C_3-C_{12} heterociclila, mais tipicamente uma C_3-C_6 ou C_5-C_6 heterociclila, na qual o subscrito indica o número total de átomos estruturais (incluindo seus átomos e heteroátomos de carbono) do(s) sistema(s) de anel heterocíclico da heterociclila desde que qualquer anel não contenha dois átomos O ou S adjacentes. Nesses aspectos, uma heterociclila contém tipicamente heteroátomos estruturais de 0 a 2 N, 0 a 2 O ou 0 a 1 S, opcionalmente substituído ou alguma combinação dos mesmos, desde que pelo menos um dentre os referidos heteroátomos esteja presente em um sistema de anel heterocíclico da heterociclila. Uma heterociclila pode ser saturada ou parcialmente insaturada e/ou não substituída ou substituída em um átomo de carbono estrutural por uma porção oxo (=O), como na pirrolidin-2-ona e/ou em um heteroátomo estrutural substituído por uma ou duas porções oxo de

modo a conter um heteroátomo oxidado, conforme exemplificado, porém sem limitação, –N(=O), –S(=O)- ou –$S(=O)_2$-. Uma heterociclila saturada ou insaturada pode ser substituída ou ainda substituída por um grupo alquila, (hetero)arilalquila, alquenila, alquinila ou outro, conforme descrito no presente documento, incluindo substituintes opcionais conforme definido no presente documento ou uma combinação de 2, 3 ou mais, tipicamente 1 ou 2, tais substituintes. Em determinados aspectos, a heterociclila é selecionada a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila, morfolinila e piperazinila.

[0048] A "heteroarila", como o termo é usado no presente documento, por si só ou como parte de outro termo, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção arila, grupo ou substituinte, conforme definido no presente documento, no qual um ou mais, porém não todos os compostos aromáticos, os carbonos de um sistema de anel aromático de uma arila são substituídos por um heteroátomo. Uma heteroarila normalmente contém um total de um a quatro heteroátomos estruturais no(s) anel(is) do sistema de anéis heteroarila, desde que nem todos os átomos estruturais de qualquer sistema de anel na heteroarila sejam heteroátomos, que são opcionalmente substituídos quando permitido, e têm heteroátomos estruturais de 0 a 3 N, 1 a 3 N ou 0 a 3 N, tipicamente heteroátomos estruturais de 0 a 1 O e/ou 0 a 1 S, desde que pelo menos um heteroátomo estrutural esteja presente. Uma heteroarila pode ser monocíclica, bicíclica ou policíclica. Uma heteroarila policíclica é tipicamente uma C_5-C_{50} ou C_5-C_{30} heteroarila, mais tipicamente, um C_5-C_{20} ou C_5-C_{12} heteroarila, uma heteroarila bicíclica é tipicamente uma C_5-C_{10} heteroarila e uma heteroarila monocíclica é uma C_5-C_6 heteroarila, em que o subscrito indica o número total de átomos estruturais (incluindo seus átomos de carbono e heteroátomos) do(s) sistema(s) de anel aromático da heteroarila. Em alguns aspectos, uma heteroarila é uma porção arila bicíclica em que um 1, 2, 3, 4 ou mais, tipicamente 1, 2 ou 3, dos átomos

de carbono do(s) anel(is) aromático(s) e átomos de hidrogênio do mesmo fixados de um componente bicíclico parental a porção de arila é substituída por uma porção de heteroátomo ou heteroátomo selecionado independentemente ou é uma porção de arila monocíclica em que 1, 2, 3 ou mais, tipicamente 1 ou 2 dos átomos de carbono do(s) anel(is) aromático(s) e átomos de hidrogênio fixados dos mesmos de uma porção de arila monocíclica parental são substituídos por uma porção de heteroátomo ou heteroátomo selecionado independentemente, em que a porção de heteroátomo ou heteroátomo é opcionalmente substituída quando permitido, incluindo N/NH, O e S, desde que nem todos os átomos estruturais dentre qualquer um dos mesmos sejam aromáticos, o sistema de anéis na porção de arila parental é substituído por heteroátomos e, mais tipicamente, é substituído por oxigênio (-O-), enxofre (-S-) nitrogênio (= N-) ou -NR-, de modo que o heteroátomo de nitrogênio seja opcionalmente substituído, em que R é -H, um grupo protetor de nitrogênio ou opcionalmente uma C_1-C_{20} alquila substituída inicialmente ou seja uma C_6-C_{24} arila opcionalmente substituída ou uma C_5-C_{24} heteroarila para formar uma heterobiarila. Em outros aspectos, 1, 2 ou 3 dos átomos de carbono do(s) anel(s) aromático(s) e seus átomos de hidrogênio fixados de uma porção arila parental são substituídos por nitrogênio substituído por outra porção orgânica de maneira que retenha o sistema conjugado cíclico. Ainda em outros aspectos, o radical de carbono aromático de uma porção arila parental é substituída por um radical de nitrogênio aromático. Em qualquer um desses aspectos, o heteroátomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio participa do sistema conjugado através da ligação pi com um átomo adjacente no sistema em anel ou através de um par solitário de elétrons no heteroátomo. Ainda em outros aspectos, uma heteroarila tem a estrutura de uma heterociclila, conforme definido no presente documento, no qual um sistema de anel heterocíclico foi aromatizado.

[0049] Tipicamente, uma heteroarila é monocíclica, a qual, em alguns

aspectos, é um sistema de anel heteroaromático de 5 ou 6 membros. Uma heteroarila de 5 membros é uma C_5-heteroarila monocíclica que contém 1 a 4 átomos de carbono aromáticos e o número necessário de heteroátomos aromáticos dentro de seu sistema de anéis heteroaromáticos. Uma heteroarila de 6 membros é uma C_6-heteroarila monocíclica que contém 1 a 5 átomos de carbono aromáticos e o número necessário de heteroátomos aromáticos dentro de seu sistema de anéis heteroaromáticos. As heteroarilas com 5 membros têm quatro, três, dois ou um heteroátomo(s) aromático(s), e as heteroarilas com 6 membros incluem heteroarilas com cinco, quatro, três, dois ou um heteroátomo(s) aromático(s). As C_5-heteroarilas são porções monovalentes derivadas da remoção de um átomo de hidrogênio de um carbono aromático estrutural ou de um elétron de um heteroátomo aromático estrutural, quando permitido, de um composto heterociclo aromático original, que é, em alguns aspectos, selecionado do grupo que consiste em pirrol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, triazol e tetrazol. As C_6-heteroarilas, com 6 membros, são porções monovalentes derivadas da remoção de um átomo de hidrogênio de um carbono aromático ou de um elétron de um heteroátomo aromático, quando permitido, a partir de um composto heterociclo aromático original, em que determinados aspectos são selecionados a partir do grupo que consiste de piridina, piridazina, pirimidina e triazina. Uma heteroarila pode ser substituída ou ainda substituída por uma alquila, (hetero)arilalquila, alquenila ou alquinila ou arila ou outra heteroarila para formar uma heterobiarila ou outra porção conforme descrito no presente documento, incluindo substituintes opcionais, conforme descrito no presente documento ou uma combinação de 2, 3 ou mais, tipicamente 1 ou 2, tais substituintes.

[0050] "Heterociclo", como o termo é usado no presente documento, por si só ou como parte de outro termo, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção, grupo ou substituinte heterociclila,

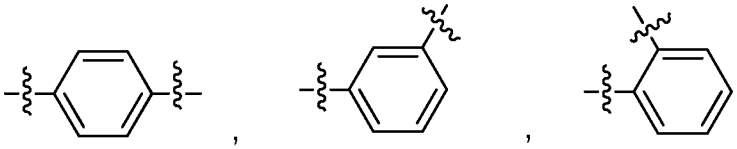
conforme definido acima, em que um átomo de hidrogênio ou um elétron, quando permitido, de um átomo de carbono diferente ou de um elétron de um átomo do anel de nitrogênio que ainda não está na forma radical, caso esteja presente, é removido para fornecer uma porção divalente.

[0051] "A arilalquila" ou "heteroarilalquila", como os termos usados no presente documento, por si só ou como parte de outro termo, se refere a uma porção arila ou heteroarila ligada a uma porção alquila, ou seja, (aril)-alquil-, em que grupos alquila e arila são conforme descrito acima. Tipicamente, uma arilalquila é um grupo, porção ou substituinte (C_6-C_{24} aril)-C_1-C_{20} alquil-, e a heteroarilalquila é um grupo, porção, ou substituinte (C_5-C_{24} heteroaril)-C_1-C_{20} alquila. Quando a (hetero)arilalquila é usada como um grupo Markush (isto é, um substituinte), a porção alquila da (hetero)arilalquila é fixada a uma fórmula de Markush à qual está associado através de um carbono sp^3 de sua porção alquila. Em alguns aspectos, uma arilalquila é um (C_6-C_{24} aril)-C_1-C_{12} alquil- ou um (C_6-C_{20} aril)-C_1-C_{12} alquil-, normalmente um (C_6-C_{12} aril)-C_1-C_{12} alquil-(C_6-C_{10} aril)-C_1-C_{12} alquil-, mais tipicamente um (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_6 alquila exemplificado sem limitação, por C_6H_5-CH_2-, C_6H_5-$CH(CH_3)$ CH_2- e C_6H_5-CH_2 -$CH(CH_2CH_2CH_3)$-. Uma (hetero)arilalquila pode ser não substituída ou substituída da mesma maneira a descrita para as porções de (hetero)arila e alquila.

[0052] "Arileno" ou "heteroarileno", conforme usado no presente documento, sozinho ou como parte de outro termo, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, é uma porção dirradical aromática ou heteroaromática que forma duas ligações covalentes (ou seja, é divalente) dentro de outra porção orgânica, para a qual as ligações estão na configuração orto, meta ou para. Arileno e alguns heteroarenos incluem espécies divalentes por remoção de um átomo de hidrogênio de uma porção arila ou heteroarila, grupo ou substituinte parental, conforme definido no presente documento. Outros heteroarenos são espécies divalentes nas quais os átomos de hidrogênio foram

removidos de dois átomos de carbono aromáticos diferentes de um heterociclo aromático parental para formar uma espécie dirradical ou da remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo ou heteroátomo de carbono aromático e de outro átomo ou elétron de hidrogênio de heteroátomo aromático diferente de um heterociclo aromático original para formar uma espécie dirradical na qual um átomo de carbono aromático e um heteroátomo aromático são monovalentes ou dois heteroátomos aromáticos diferentes são monovalentes. O heteroarileno inclui adicionalmente aqueles em que heteroátomo(s) e/ou porção(ões) de heteroátomo substituem um ou mais, porém não todos, os átomos de carbono aromáticos de um arileno original.

[0053] Os arilenos exemplificativos não limitativos, que são opcionalmente substituídos nas posições restantes, são fenil-1,2-eno, fenil-1,3-eno e fenil-1,4-eno, conforme mostrado nas seguintes estruturas:



[0054] Um "heteroarileno que contém nitrogênio com 5 membros" contém pelo menos um átomo de nitrogênio aromático em seu sistema de anel heteroaromático e é divalente e está relacionado semelhantemente em estrutura a uma heteroarila que contém nitrogênio com 5 membros, conforme descrito acima. De modo semelhante, um "heteroarileno que contém nitrogênio com 6 membros é divalente e está similarmente relacionado em estrutura a uma heteroarila de nitrogênio com 6 membros, conforme descrito acima.

[0055] "Heteroalquila", conforme usado no presente documento por si só ou em combinação com outro termo, salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, se refere a um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada opcionalmente substituído, totalmente saturado ou que contém de 1 a 3 graus de insaturação e com 1 a 12 átomo de carbono e 1 a 6 heteroátomos, tipicamente 1 a 5 heteroátomos, mais tipicamente um ou dois

heteroátomos ou porções de heteroátomo, selecionados a partir do grupo que consiste em O, N/NH, Si e S, opcionalmente substituído quando permitido, e inclui cada nitrogênio e átomo de enxofre independentemente oxidado opcionalmente em um N-óxido, um sulfóxido ou sulfona no qual o heteroátomo foi substituído por 1 ou dois substituintes oxo (=O) ou que tem um ou mais átomos de nitrogênio opcionalmente quaternizados. O(s) heteroátomo(s) ou porção(ões) de heteroátomo(s) de O, N/NH, S e/ou Si podem ser colocados em qualquer posição interior do grupo heteroalquila ou em uma posição terminal do grupo alquila opcionalmente substituída da heteroalquila. Em alguns aspectos, a heteroalquila é totalmente saturada ou contém 1 grau de insaturação e contém 1 a 6 átomos de carbono e 1 a 2 heteroátomos e em outros aspectos essa heteroalquila não é substituída. Os exemplos não limitativos de heteroalquilas são $–CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=NO-CH_3$ e $–CH=CH-N(CH_3)-CH_3$. Até dois heteroátomos podem ser consecutivos, conforme exemplificado por $-CH_2-NH-OCH_3$ e $–CH_2-O-Si(CH_3)_3$.

[0056] Uma heteroalquila é tipicamente indicada pelo número de seus heteroátomos contíguos e átomos de carbono não aromáticos, salvo quando indicado de outro modo ou por contexto. Desse modo, $–CH_2-CH_2-O-CH_3$ e $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ são C_4-heteroalquilas e tanto $-CH_2-CH=NO-CH_3$ quanto $–CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ são C_5 heteroalquilas. Uma heteroalquila pode ser não substituída ou substituída (ou seja, opcionalmente substituída) em seu componente heteroátomo ou heteroátomo com qualquer uma das porções descritas no presente documento, incluindo um substituinte opcional, conforme definido no presente documento, e/ou em componente alquila do mesmo com 1 a 4 ou mais, tipicamente 1 a 3 ou 1 ou 2 porções selecionadas independentemente, como descritas no presente documento, incluindo

substituintes ou opcionais conforme definido no presente documento, excluindo alquila, (hetero)arilalquila, alquenila e alquinila.

[0057] "Heteroalquileno", conforme usado no presente documento por si só ou em combinação com outro termo, salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, significa um grupo divalente derivado de uma heteroalquila (como discutido acima), por remoção de um átomo de hidrogênio ou de um elétron de heteroátomo, formando uma heteroalquila parental para fornecer uma porção divalente exemplificada por, porém sem limitação, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ e $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$. Para um heteroalquileno, seu(s) heteroátomo(s) pode(m) ser interior(es) ou pode(m) ocupar um ou ambos os terminais de sua cadeia de alquileno opcionalmente substituída, de modo que um ou ambos esses heteroátomos sejam monovalentes. Quando um heteroalquileno é um componente de uma Unidade de Conector, as duas orientações desse componente dentro da Unidade de Conector são permitidas, salvo quando indicadas ou implícitas pelo contexto.

[0058] "Aminoalquila", conforme usado no presente documento por si só ou em combinação com outro termo, salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, se refere a uma porção, grupo ou substituinte com um nitrogênio básico ligado a um terminal radical de uma porção de alquileno, conforme definido acima, para fornecer uma amina primária na qual o nitrogênio básico não é mais substituído ou para fornecer uma amina secundária ou terciária na qual a amina básica é ainda substituída por uma ou duas porções substituídas por C_1-C_{12} alquila opcionais independentes selecionadas, respectivamente, conforme descrito acima. Em alguns aspectos, a alquila opcionalmente substituída é uma C_1-C_8 alquila ou C_1-C_6 alquila e em outros aspectos essa alquila não é substituída. Ainda em outros aspectos, o nitrogênio básico, junto de seus substituintes, define uma C_3-C_8 heterociclila opcionalmente substituída que contém o nitrogênio básico como um átomo estrutural, tipicamente na forma de uma C_3-C_6 heterociclila ou C_5-C_6 que

contém nitrogênio, opcionalmente substituído.

[0059] Quando a aminoalquila é usada como um grupo variável a uma estrutura de Markush, uma porção de alquileno da aminoalquila é fixada a uma fórmula de Markush à qual está associada através de um carbono sp^3 monovalente dessa porção, que é o outro terminal radical do alquileno acima mencionado. Uma aminoalquila, quando parte de uma Unidade de Conector autoestabilizável (L_{SS}), ou Unidade de Conector autoestabilizante (L_S), conforme descrito no presente documento é uma Unidade Básica acíclica exemplificativa. Uma aminoalquila é tipicamente indicada pelo número de átomos de carbono contíguos de sua porção de alquileno. Desse modo, uma C_1 aminoalquila é exemplificada, sem limitação, por $–CH_2NH_2$, $–CH_2NHCH_3$ e $–CH_2N(CH_3)_2$ e uma C_2 aminoalquila é exemplificada, sem limitação, por $–CH_2CH_2NH_2$, $–CH_2CH_2NHCH_3$ e $–CH_2CH_2N(CH_3)_2$. Nos casos em que uma aminoalquila é um substituinte da porção alquileno, os átomos de carbono dessa porção alquileno e da porção alquileno da aminoalquila são tratados separadamente em relação à contagem de carbono de cada uma dessas porções de alquileno.

[0060] "Alquila opcionalmente substituída", "alquenila opcionalmente substituída", "alquinila opcionalmente substituída", "arilalquila opcionalmente substituída", "heterociclo opcionalmente substituído", "arila opcionalmente substituída", "heteroarila opcionalmente substituída", "heteroarilalquila opcionalmente substituída" e termos semelhantes se referem a um heterociclo de alquila, alquenila, alquinila, arilalquila, arila, heteroarila, heteroarilalquila ou outro substituinte, porção ou grupo, conforme definido ou descrito no presente documento, em que o(s) átomo(s) de hidrogênio ou elétron(s) de heteroátomo desse substituinte, porção ou grupo foi(foram) opcionalmente substituído(s) por diferentes partes ou grupos, ou em que uma cadeia de carbono alicíclica que compreende um desses substituintes, porção ou grupo é interrompida substituindo-se átomo(s)

de carbono dessa cadeia por uma porção(ões) química(s) ou grupo(s) diferente(s). Em alguns aspectos, um grupo funcional alqueno substitui dois átomos de carbono sp^3 contíguos de um substituinte alquila, desde que o carbono radical da porção de alquila não seja substituído, de modo que a alquila opcionalmente substituída se torne um substituinte alquila insaturado.

[0061] Os substituintes opcionais que substituem hidrogênio(s) ou elétron(s) de heteroátomo em qualquer um dos substituintes, porções ou grupos anteriores são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_6-C_{24} arila, C_5-C_{24} heteroarila, hidroxila, C_1-C_{20} alcóxi, C_6-C_{24} arilóxi, ciano, halogênio, nitro, C_1-C_{20} fluoroalcóxi e amino que abrange $-NH_2$ e grupos amino mono-, di- e tri-substituídos e seus derivados protegidos são selecionados a partir do grupo que consiste em -X, -OR', -SR', $-NH_2$, $-N(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_3$, =NR', $-CX_3$, -CN, $-NO_2$, -NR'C(=O)H, $-NR'C(=O)R^{op}$, $-NR'C(=O)R^{op}$, -C(=O)R', $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)R^{op}$, $-OP(=O)(OR')(OR^{op})$, $-OP(OH)_3$, $-P(=O)(OR')(OR^{op})$, $-PO_3H_2$, -C(=O)R', $-C(=S)R^{op}$, $-CO_2R'$, $-C(=S)OR^{op}$, -C(=O)SR', -C(=S)SR', $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)N(R')(R^{op})_2$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')N(R')R^{op}$ e sais dos mesmos, em que cada X é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em halogênios: -F, -Cl, -Br e -I; e em que cada R^{op} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em C_1-C_{20} alquila, C_2-C_{20} alquenila, C_2-C_{20} alquinila, C_6-C_{24} arila, C_3-C_{24} heterociclila, C_5-C_{24} heteroarila, um grupo protetor e uma porção de pró-fármaco ou dois R^{op} junto do heteroátomo ao qual estão ligados definem uma C_3-C_{24} heterociclila; e R' é hidrogênio ou R^{op}, em que R^{op}, em alguns aspectos, é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{20} alquila, C_6-C_{24} arila, C_3-C_{24} heterociclila, C_5-C_{24} heteroarila e um grupo protetor.

[0062] Em alguns aspectos, os substituintes opcionais que estão presentes são selecionados a partir do grupo que consiste em -X, -OH, $-OR^{op}$,

-SH, -SR^{op}, -NH$_2$, -NH(R^{op}), -NR'(R^{op})$_2$, -N(R^{op})$_3$, =NH, =NR^{op}, -CX$_3$, -CN, -NO$_2$, -NR'C(=O)H, NR'C(=O)R^{op}, –CO$_2$H, -C(=O)H, -C(=O)R^{op}, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NR'R^{op}, -S(=O)$_2$R^{op}, -S(=O)$_2$NH$_2$, -S(=O)$_2$N(R')R^{op}, -S(=O)$_2$NH$_2$, -S(=O)$_2$N(R')(R^{op}), -S(=O)$_2$OR', -S(=O)R^{op}, -C(=S)R^{op}, -C(=S)NH$_2$, -C(=S)N(R')R^{op}, -C(=NR')N(R^{op})$_2$ e sais dos mesmos, em que cada X é selecionado independentemente a partir do grupo consistindo em –F e -Cl, R^{op} é tipicamente selecionado a partir do grupo que consiste em C$_1$-C$_6$ alquila, C$_6$-C$_{10}$ arila, C$_3$-C$_{10}$ heterociclila, C$_5$-C$_{10}$ heteroarila e um grupo protetor; e R' é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste tipicamente em hidrogênio, C$_1$-C$_6$ alquila, C$_6$-C$_{10}$ arila, C$_3$-C$_{10}$ heterociclila, C$_5$-C$_{10}$ heteroarila e um grupo protetor, selecionado independentemente a partir de R^{op}.

[0063] Em outros aspectos, substituintes opcionais que estão presentes são selecionados a partir do grupo que consiste em -X, -R^{op}, -OH, -OR^{op}, -NH$_2$, -NH(R^{op}), -N(R^{op})$_2$, -N(R^{op})$_3$, -CX$_3$, -NO$_2$, -NHC(=O)H, -NHC(=O)R^{op}, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NHR^{op}, -C(=O)N(R^{op})$_2$, -CO$_2$H, -CO$_2$R^{op}, -C(=O)H, -C(=O)R^{op}, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NH(R^{op}), -C(=O)N(R^{op})$_2$, -C(=NR')NH$_2$, -C(=NR')NH(R^{op}), -C(=NR')N(R^{op})$_2$, um grupo protetor e sais dos mesmos, em que cada X é -F; R^{op} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em C$_1$-C$_6$ alquila, C$_6$-C$_{10}$ arila, C$_5$-C$_{10}$ heteroarila e um grupo protetor; e R' é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C$_1$-C$_6$ alquila e um grupo protetor, selecionado independentemente de R^{op}.

[0064] Em alguns desses aspectos, um substituinte alquila opcional que está presente é selecionado a partir do grupo que consiste em -NH$_2$, -NH(R^{op}), -N(R^{op})$_2$, -N(R^{op})$_3$, -C(=NR')NH$_2$, -C(=NR')NH(R^{op}) e -C(=NR')N(R^{op})$_2$, em que R' e R^{op} são conforme definidos para qualquer um dos grupos R' ou R^{op} acima. Em outros desses aspectos, os substituintes R' e/ou R^{op}, junto do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, fornecem o

grupo funcional básico de uma Unidade Básica (BU), como quando R^{op} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila. Os grupos alquileno, carbociclila, carbociclo, arila, arileno, heteroalquila, heteroalquileno, heterociclila, heterociclo, heteroarila e heteroarileno, conforme descrito acima, são substituídos ou substituídos de maneira semelhante.

[0065] "Heteroátomo opcionalmente substituído", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a um heteroátomo dentro de um grupo funcional ou outra porção orgânica na qual o heteroátomo não é mais substituído ou é substituído por qualquer uma das porções mencionadas anteriormente com um átomo monovalente de carbono incluindo, porém sem limitação alquila, cicloalquila, alquenila, arila, heterociclila, heteroarila, heteroalquila e (hetero)arilalquil- ou é oxidado por substituição com um ou dois substituintes oxo (=O). Em alguns aspectos, "heteroátomo opcionalmente substituído" se refere a uma porção de -NH aromática ou não aromática que não é substituída ou na qual o átomo de hidrogênio é substituído por qualquer um dos substituintes mencionados acima. Em outros aspectos, "heteroátomo opcionalmente substituído" se refere a um átomo de nitrogênio estrutural aromático de uma heteroarila no qual um elétron desse heteroátomo é substituído por qualquer um dos substituintes mencionados acima. Para abranger ambos esses aspectos, o heteroátomo de nitrogênio é às vezes denominado de N/NH opcionalmente substituído.

[0066] Portanto, para qualquer um desses aspectos, um substituinte opcional de um átomo de nitrogênio presente é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_{20} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{20} alquenila, C_2-C_{20} alquinila, C_6-C_{24} arila, C_5-C_{24} heteroarila, (C_6-C_{24} aril)-C_1-C_{20} alquil- e (C_5-C_{24} heteroaril)-C_1-C_{20} alquil-, como esses termos são definidos no presente documento. Em outros aspectos, os substituintes opcionais de um

átomo de nitrogênio presentes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituída, C_2-C_{12} alquenila, C_2-C_{12} alquinila, C_6-C_{24} arila, C_6-C_{24} arila, C_5-C_{24} heteroarila (C_6-C_{24} aril)-C_1-C_{12} alquil- e (C_5-C_{24} heteroaril)-C_1-C_{12} alquil-, do grupo que consiste em C_1-C_8 alquila, C_2-C_8 alquenila, C_2-C_8 alquinila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_8 alquila- e (C_5-C_{10} heteroaril)-C_1-C_8 alquila-, ou do grupo que consiste em C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} arila)-C_1-C_6 alquila- e (C_5-C_{10} heteroarila)-C_1-C_6 alquila-.

[0067] Em alguns aspectos, um substituinte opcional que está presente substitui um átomo de carbono e átomos de hidrogênio conectados a ele na cadeia de carbono acíclica de um grupo alquila ou alquileno, grupo ou substituinte para fornecer um C_3-C_{12} heteroalquila ou heteroalquileno C_3-C_{12} e para essa finalidade é normalmente selecionada a partir do grupo que consiste em -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, $S(=O)_2NH$-, -$NHS(=O)_2$-, -OC(=O)NH-, and -NHC(=O)O, em que –NH- é uma porção heteroátomo opcionalmente substituída pela substituição de um átomo de hidrogênio da mesma por um substituinte selecionado independentemente de um grupo descrito anteriormente para um substituinte –NH- opcional.

[0068] Em outros aspectos, quando o grupo variável J/J' de uma Unidade Espaçadora de autoimolação do tipo PAB ou PAB dentro de uma Unidade Espaçadora de autoimolação, conforme descrito pelas modalidades da invenção, é -NH- opcionalmente substituído, o átomo de nitrogênio é então substituído pela troca de um átomo de hidrogênio por um substituinte que retém adequadamente a localização de seus elétrons de par solitário de nitrogênio na clivagem da ligação WJ em uma Unidade de Conector para permitir a autoimolação da porção PAB ou do tipo PAB da Unidade Espaçadora de autoimolação composta por aquele átomo de nitrogênio

opcionalmente substituído. Em outros aspectos, quando o grupo variável E' de uma ligação glicosídica entre W' e Y de uma Unidade de Glicoronídeo, conforme descrito pelas modalidades da invenção, é uma porção -NH- opcionalmente substituída, o átomo de nitrogênio quando substituído tem seu átomo de hidrogênio fixado substituído por um substituinte que retém adequadamente a localização de seus elétrons de pares solitários de nitrogênio em sua participação na ligação glicosídica, de modo a permitir a autoimolação da porção PAB ou do tipo PAB da Unidade Espaçadora de autoimolação dessa Unidade de Glicoronídeo após a clivagem da ligação glicosídica e fornece um sítio de reconhecimento para a clivagem da glicosidase, de modo que a clivagem concorra efetivamente com a hidrólise espontânea dessa ligação. Em uma unidade de glicuronídeo, J', que é o sítio de ligação ao restante da Unidade de Conector (LU), é –O-, -S- ou NH opcionalmente substituído, em que a ligação ao restante de LU não está sujeita a enzima- ou clivagem não enzimática sob condições fisiológicas normais ou dentro ou nas proximidades das células anormais alvo.

[0069] "Porção ligada a O", conforme usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção, grupo ou substituinte que está fixado a uma estrutura de Markush ou outra porção orgânica à qual está associado diretamente através de um átomo de oxigênio da porção ligada a O. Uma porção monovalente ligada a O é tipicamente -OH, -OC(=O)Rb(aciloxi), em que Rb é -H, C_1-C_{20} alquila saturada opcionalmente substituída, C_3-C_{20} alquila insaturada opcionalmente substituída, C_3-C_{20} cicloalquila opcionalmente substituída, em que a porção de cicloalquila é saturada ou parcialmente insaturada, C_3-C_{20} alquenila opcionalmente substituída, C_2-C_{20} alquinila opcionalmente substituída, C_6-C_{24} arila opcionalmente substituída, C_6-C_{24} arila opcionalmente substituída, C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente heteroarila ou C_3-C_{24} heterociclila opcionalmente substituída ou C_3-C_{24} heterociclila opcionalmente substituída

ou Rb é opcionalmente C_1-C_{12} alquila substituída, C_3-C_{12} cicloalquila opcionalmente substituída, C_2-C_{12} alquenila opcionalmente substituída, C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituída ou fenila opcionalmente substituída, e em que uma porosidade monovalente ligada a O engloba ainda grupos éter, que são C_1-C_{12} alquiláxi (isto é, C_1-C_{12} éter alifático), opcionalmente substituída, em que sua porção de alquila é saturada, ou C_3-C_{12} alquiláxi, opcionalmente substituída, em que sua porção de alquila é insaturada ou C_6-C_{10} arilóxi ou C_5-C_{10} heteroarilóxi no qual sua porção arila ou heteroarila é opcionalmente substituída.

[0070] Em outros aspectos, uma porção monovalente ligada a O é uma porção monovalente selecionada a partir do grupo que consiste em fenóxi opcionalmente substituído, C_1-C_8 alquilaxi opcionalmente substituída (ou seja, C_1-C_8 éter alifático) e -OC(=O)Rb, em que Rb é C_1-C_8 alquila opcionalmente substituída que normalmente é saturado ou é uma C_3-C_8 alquila insaturada, opcionalmente substituída.

[0071] Ainda em outros aspectos, uma porção ligada a O é uma porção monovalente selecionada a partir do grupo que consiste em –OH e éter C_1-C_6 alquílico, éter C_3-C_6 alquílico insaturado, opcionalmente substituído e -OC(=O)Rb, em que Rb é tipicamente C_1-C_6 alquila saturada, C_3-C_6 alquila insaturada, C_3-C_6 cicloalquila, C_2-C_6 alquenila ou fenila, opcionalmente substituída, ou é selecionado a partir desse grupo excluindo –OH e/ou fenila ou Rb é uma porção monovalente selecionada a partir do grupo que consiste em C_1-C_6 alquila saturada, alquila C_3-C_6 insaturada e C_2-C_6 alquenila, opcionalmente substituída ou um substituinte ligado a O não substituído, selecionado a partir do grupo que consiste em éter C_1-C_6 alquilico saturado, éter C_3-C_6 alquílico e -OC(=O)Rb, em que Rb é uma C_1-C_6 alquila saturada não substituída ou alquila C_3-C_6 insaturada.

[0072] Outros substituintes ligados a O exemplificativos são fornecidos por definições de carbamato e carbonato, conforme descrito no

presente documento, nas quais o átomo de oxigênio monovalente e ligado de forma única do grupo funcional carbamato ou carbonato do substituinte está ligado à estrutura de Markush ou a outra porção orgânica à qual é associado.

[0073] Em outros aspectos, uma porção ligada por O ao carbono é divalente e abrange =O e -X-(CH_2)n'-Y-, em que X e Y são independentemente S e O e o subscrito n' é 2 ou 3 para formar um sistema de anéis espiro com o carbono ao qual X e Y estão ambos ligados.

[0074] "Halogênio", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a flúor, cloro, bromo ou iodo e é tipicamente –F ou -Cl.

[0075] "Grupo de proteção", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção que impede ou reduz substancialmente a capacidade do átomo ou grupo funcional ao qual está ligado de participar de reações indesejadas. Os grupos protetores típicos para átomos ou grupos funcionais são fornecidos em Greene (1999), "Protective groups in organic synthesis, 3ª edição", Wiley Interscience. Os grupos de proteção para heteroátomos como oxigênio, enxofre e nitrogênio são usados para minimizar ou evitar suas reações indesejadas com compostos eletrofílicos. Outras vezes, o grupo protetor é usado para reduzir ou eliminar a nucleofilicidade e/ou basicidade do heteroátomo desprotegido. Exemplos não limitativos de oxigênio protegido são dados por -ORPR, em que R^{PR} é um grupo protetor para hidroxila, em que a hidroxila é tipicamente protegida como um éster (por exemplo, acetato, propionato ou benzoato). Outros grupos de proteção para hidroxila evitam sua interferência com a nucleofilicidade de reagentes organometálicos ou outros reagentes altamente básicos, para os quais a hidroxila é tipicamente protegido como éter, incluindo, sem limitação, éteres alquílicos ou heterociclila (por exemplo, éteres metílicos ou tetra-hidropiranila), éteres alcoximetílicos (por exemplo, éter metoximetílicos ou etoximetílico), éteres arílicos

opcionalmente substituídos e éteres silílicos (por exemplo, trimetilsilila (TMS), trietilsilila (TES), terc-butildifenilsilila (TBDPS), terc-butildimetilsilila (TBDPS), terc-butildimetilsilila (TBS/TBDMS) e [2-(trimetilsilil) etoxi]-metilsilila (SEM)). Os grupos protetores de nitrogênio incluem aqueles para aminas primárias ou secundárias como -NHRPR ou -$N(R^{PR})_2$, em que pelo menos um dentre R^{PR} é um grupo protetor de átomo de nitrogênio ou ambos os R^{PR} juntos definem um grupo protetor de átomo de nitrogênio.

[0076] Um grupo protetor é adequado para proteção quando tem capacidade para prevenir ou evitar substancialmente reações colaterais indesejadas e/ou perda prematura do grupo protetor sob condições de reação necessárias para efetuar as transformações químicas desejadas em outro sítio da molécula e durante a purificação do molécula recém-formada, quando desejado, e pode ser removido sob condições que não afetam adversamente a estrutura ou a integridade estereoquímica da molécula recém formada. Em alguns aspectos, os grupos protetores adequados são aqueles descritos anteriormente para proteger grupos funcionais. Em outros aspectos, um grupo protetor adequado é um grupo protetor utilizado em reações de acoplamento peptídico. Por exemplo, um grupo protetor adequado para o átomo de nitrogênio básico de uma Unidade Básica acíclica ou cíclica é um grupo protetor de carbamato lábil aos ácidos, como t-butiloxicarbonila (BOC).

[0077] "Éster", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a um substituinte, porção ou grupo com a estrutura de -C(=O)-O- para definir um grupo funcional éster no qual o átomo de carbono carbonila daquela estrutura não está diretamente conectada a outro heteroátomo, mas diretamente a hidrogênio ou outro átomo de carbono de uma porção orgânica à qual está associada, e em que o átomo de oxigênio monovalente está ligado à mesma porção orgânica em um átomo de carbono diferente para fornecer um lactona

ou a alguma outra porção orgânica. Tipicamente, os ésteres, além do grupo funcional éster compreendem ou consistem em uma porção orgânica ligada em cada extremidade do grupo funcional, cada uma que contém independentemente 1 a 50 átomos de carbono, tipicamente 1 a 20 átomos de carbono ou mais tipicamente 1 a 8, 1 a 6 ou 1 a 4 átomos de carbono e 0 a 10 heteroátomos selecionados independentemente (por exemplo, O, S, N, P, Si, mas tipicamente O, S e N), tipicamente 0 a 2 desses heteroátomos.

[0078] Quando um éster é um substituinte ou grupo variável de uma estrutura de Markush ou outra porção orgânica à qual está associado, esse substituinte é ligado à estrutura ou outra porção orgânica através do átomo de oxigênio monovalente do grupo funcional éster como um exemplo de O-monovalente unidade ligada, que às vezes é chamada de aciloxi. Nesses casos, a porção orgânica ligada ao carbono carbonila do grupo funcional éster é tipicamente uma C_1-C_{20} alquila, C_2-C_{20} alquenila, C_2-C_{20} alquinila, C_6-C_{24} arila, C_6-C_{24} arila, C_5-C_{24} heteroarila, C_3-C_{24} heterociclila ou é um derivado substituído de qualquer um dos mesmos, por exemplo, que tem 1, 2, 3 ou 4 substituintes, mais tipicamente, é C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila, C_2-C_{12} alquinila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, C_3-C_{10} heterociclila ou um derivado substituído de um dos mesmos, por exemplo, que tem 1, 2 ou 3 substituintes ou é C_1-C_8 alquila, C_2-C_8 alquenila, C_2-C_8 alquinila ou fenila ou um derivado substituído de qualquer um dos mesmos, por exemplo, que tem 1 ou 2 substituintes, em que cada substituinte selecionado independentemente é conforme definido no presente documento para substituintes alquila opcionais ou é C_1-C_6 alquila não substituída ou C_2-C_6 alquenila não substituída.

[0079] Ésteres exemplificativos, a título de exemplo e não limitação, são acetato, propionato, isopropionato, isobutirato, butirato, valerato, isovalerato, caproato, isocaproato, hexanoato, heptanoato, octanoato, ésteres de fenilacetato e ésteres de benzoato ou têm a estrutura de -OC(=O)Rb, em que Rb é conforme definido para porções ligadas a aciloxi O e é tipicamente

selecionado a partir do grupo que consiste em metila, etila, propila, isopropila, 3-metil-prop-1-ila, 2,2-dimetil-prop -1-ilo, prop-2-eno-1-ila e vinila.

[0080] "Éter", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção, grupo ou substituinte orgânico que compreende ou contém 1, 2, 3, 4 ou mais porções -O-(ou seja, oxi) que não estão ligadas à(s) porção(ões) carbonila, tipicamente 1 ou 2, em que nenhuma porção -O- é imediatamente adjacente (isto é, diretamente ligada) uma à outra. Tipicamente, um éter contém a fórmula da porção –O-orgânica em que a porção orgânica é conforme descrito para uma porção orgânica ligada a um grupo funcional éster ou é conforme descrito no presente documento para um grupo alquila opcionalmente substituída ou alquenila opcionalmente substituída. Quando o éter é recitado como um substituinte ou grupo variável de uma estrutura de Markush ou outra porção orgânica à qual está associado, o oxigênio do grupo funcional éter é fixado à fórmula de Markush ou outra porção orgânica à qual está associado e às vezes é designado como um grupo "alcóxi", que é uma unidade ligada a O exemplificativa. Em alguns aspectos, um substituinte alcóxi é um C_1-C_{20} alcóxi ou C_1-C_{12} alcóxi, opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 substituintes, tipicamente 1, 2 ou 3, e em outros aspectos é um C_1-C_8 alcóxi ou C_1-C_6 alcóxi, opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes, em que cada substituinte selecionado independentemente é conforme definido no presente documento para substituintes alquila opcionais, e ainda em outros aspectos um substituinte éter ligado a O é um C_1-C_4 alcóxi saturado não substituído ou um não substituído, C_3-C_4 alcóxi insaturado tal como, a título de exemplo e não limitação, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi e aliloxi (isto é, $-OCH_2CH=CH_2$).

[0081] "Amida", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção que tem um grupo funcional opcionalmente substituído que tem a

estrutura de R-C(=O)N(R^c)- ou -C(=O)N(R^c)$_2$ ao qual nenhum outro heteroátomo está diretamente ligado ao carbono carbonila e em que cada R^c é independentemente hidrogênio, um grupo protetor ou uma porção orgânica e R é hidrogênio ou uma porção orgânica, em que a porção orgânica, selecionada independentemente, é conforme descrito no presente documento para uma porção orgânica ligada a um grupo funcional éster ou é conforme descrito no presente documento para um grupo alquila opcionalmente substituída ou um grupo alquenila opcionalmente substituída. Quando uma amida é recitada como um substituinte ou grupo variável de uma estrutura de Markush ou outra porção orgânica à qual está associada, o átomo de nitrogênio da amida ou o átomo de carbono carbonila do grupo funcional da amida é ligado a essa estrutura ou outra porção orgânica. Uma amida ligada a uma estrutura de Markush ou outra porção à qual está associada através de seu átomo de nitrogênio da amida é uma porção ligada a N exemplificativa. As amidas são tipicamente preparadas condensando um halogeneto de ácido, como um cloreto de ácido, com uma molécula que contém uma amina primária ou secundária. Alternativamente, são utilizadas reações de acoplamento de amida bem conhecidas na arte da síntese de peptídeos, que muitas vezes prosseguem através de um éster ativado de uma molécula que contém ácido carboxílico. Os exemplos de preparações de ligações de amida através de métodos de acoplamento de peptídeos são fornecidos em Benoiton (2006) "Chemistry of peptide synthesis", CRC Press; Bodansky (1988) "Peptide synthesis: A practical textbook" Springer-Verlag; Frinkin, M. et al. "Peptide Synthesis" Ann. Rev. Biochem. (1974) 43: 419 a 443. Os reagentes utilizados na preparação de ácidos carboxílicos ativados são fornecidos em Han, et al. "Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis" Tet. (2004) 60: 2.447 a 2.476

[0082] "Carbonato", conforme usado no presente documento, significa um substituinte, porção ou grupo que contém um grupo funcional

com a estrutura de -O-C(=O)-O- que define um grupo funcional carbonato. Tipicamente, os grupos carbonato, conforme usado no presente documento são compreendidos por uma porção orgânica ligada a uma extremidade da estrutura -OC(=O)-O-, em que a porção orgânica é conforme descrito no presente documento para uma porção orgânica ligada a um grupo funcional éster e tem, então, a fórmula da porção orgânica -OC(=O)-O- na qual o radical de oxigênio está ligado a outra porção orgânica selecionada independentemente. Quando o carbonato é recitado como um substituinte ou grupo variável de uma estrutura de Markush ou outra porção orgânica à qual está associado, um dos átomos de oxigênio monovalentes ligados individualmente do grupo funcional carbonato é fixado a essa estrutura ou porção orgânica e o outro é ligado a um átomo de carbono de outra porção orgânica conforme descrito anteriormente para uma porção orgânica ligada a um grupo funcional éster ou é conforme descrito no presente documento para uma alquila opcionalmente substituída ou uma alquenila opcionalmente substituída. Em tais casos, o carbonato é uma porção ligada a O exemplificativa.

[0083] "Carbamato", conforme usado no presente documento, significa um substituinte, porção ou grupo que contém uma estrutura de grupo funcional de carbamato opcionalmente substituída representada por --O-C(=O)N(R^c)- ou -O-C(=O)N(R^c)$_2$, ou -O-C(=O)NH(alquila opcionalmente substituída) ou -OC(=O)N(alquila opcionalmente substituída)$_2$ em que a alquila(s) opcionalmente substituída(s) é(são) exemplo(s) de substituinte(s) do grupo funcional carbamato, em que cada R^c e alquila opcionalmente substituída é independentemente selecionada, em que R^c selecionado independentemente é hidrogênio, um grupo protetor ou uma porção orgânica, em que a porção orgânica é conforme descrito no presente documento para uma porção orgânica ligada a um grupo funcional éster ou é conforme descrito no presente documento para um alquila opcionalmente substituída ou

alquenila opcionalmente substituída. Quando um grupo carbamato contém uma estrutura de grupo funcional opcionalmente substituída por carbamato é representada por -OC(=O)N(R^c)-, esses grupos carbamato são adicionalmente compostos por uma porção orgânica, selecionada independentemente a partir de R^c, em que a outra porção orgânica é conforme descrito no presente documento para uma porção orgânica ligada a um grupo funcional éster e está ligada à estrutura -OC(=O)-N(R^c)-, em que a estrutura resultante tem a fórmula da porção orgânica-OC(=O)-N Unidade orgânica (R^c)-ou-OC(=O)-N(R^c). Quando o carbamato é recitado como um substituinte ou grupo variável de uma estrutura de Markush ou outra porção orgânica à qual está associada, o átomo de oxigênio monovalente, ligado individualmente (ligado a O) ou átomo de nitrogênio monovalente (ligado a N) do grupo funcional carbamato está fixado a uma fórmula de Markush à qual está associado. A ligação do substituinte carbamato é explicitamente declarada (ligada a N ou a O) ou implícita no contexto ao qual este substituinte é dito. Os carbamatos ligados a O descritos no presente documento são porções ligadas a O monovalentes exemplificativos e os carbamatos ligados a N descritos no presente documento são porções ligadas a N exemplificativos.

[0084] "Anticorpo", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a anticorpos monoclonais intactos, anticorpos policlonais, anticorpos monoespecíficos, anticorpos multiespecíficos (por exemplo, anticorpos biespecíficos) e fragmentos de anticorpos com uma ligação a antígeno, desde que o anticorpo ou fragmento do mesmo, ou uma pluralidade de anticorpos ou fragmentos dos mesmos em uma coleção de tais espécies, que podem ser desglicosilados ou diferir um do outro, pelo menos em parte pelos padrões de mutação de sequência e/ou glicosilação, tem o número necessário de locais no anticorpo ou fragmento do mesmo para ligação covalente ao número necessário de porções de conector de fármaco quaternizadas. A forma nativa

de um anticorpo intacto é um tetrâmero e consiste em dois pares idênticos de cadeias de imunoglobulina, em que cada par tem uma cadeia leve e uma cadeia pesada. Em cada par, as regiões variáveis das cadeias leve e pesada (VL e VH) são juntas principalmente responsáveis pela ligação a um antígeno. Os domínios variáveis da cadeia leve e da cadeia pesada consistem em uma região estrutural interrompida por três regiões hipervariáveis, também denominadas de "regiões determinantes da complementaridade" ou "CDRs". As regiões constantes podem ser reconhecidas e interagir com o sistema imunológico (consultar, por exemplo, Janeway et al., (2001), "Immunol. Biology, 5ª edição", Garland Publishing, Nova Iorque). Um anticorpo pode ser de qualquer tipo (por exemplo, IgG, IgE, IgM, IgD e IgA), classe (por exemplo, IgG_1, IgG_2, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1 e IgA_2) ou subclasse, mas normalmente é um IgG_1 intacto ou um fragmento dos mesmos. O anticorpo pode ser derivado de qualquer espécie adequada. Em alguns aspectos, o anticorpo é de origem humana ou de camundongo ou é um anticorpo humano, humanizado ou quimérico. Um anticorpo ou fragmento de anticorpo do mesmo capaz de se ligar ao antígeno é um agente alvo exemplificativo que corresponde ou é incorporado a um Conjugado Ligante-Fármaco da presente invenção como uma Unidade de Ligante, que nesses casos é algumas vezes denominada de uma Unidade de Ligante de anticorpo. Em alguns aspectos, um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo tem um grupo funcional reativo para ligação a uma Unidade de Conector de um composto de Conector de Fármaco e em outros aspectos é modificado para ter um grupo funcional reativo para ligação a essa Unidade de Conector. Ambos os aspectos são abrangidos pela definição de um anticorpo. Uma modificação exemplificativa é a redução de ligações de dissulfeto entre cadeias na região de dobradiça de um anticorpo para fornecer um anticorpo reduzido com grupos funcionais de cisteínas tiol livres que são reativos para um grupo funcional de maleimida na Unidade de Conector de

um Composto de Conector de Fármaco.

[0085] Em alguns aspectos, um anticorpo se liga seletiva e especificamente a um epítopo em células de mamíferos hiperproliferativas ou hiperestimuladas, que são células anormais, em que o epítopo é exibido preferencialmente por ou é mais característico de células anormais direcionadas, em contrapartida a células normais que não estão destinadas a serem direcionadas, ou é exibido preferencialmente dentro, e é peculiar, da vizinhança das células anormais ou é mais característico de células normais direcionadas na vizinhança de células anormais, em contrapartida às células normais que não estão destinadas a serem direcionadas, que normalmente não são localizadas nas células anormais. Nesses aspectos, as células de mamíferos são tipicamente células humanas.

[0086] "Anticorpo monoclonal", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a um anticorpo obtido a partir de uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, ou seja, os anticorpos individuais que compõem a população são idênticos, exceto por possíveis mutações que ocorrem naturalmente que podem estar presentes em pequenas quantidades ou diferenças nos padrões de glicosilação. Um anticorpo monoclonal (mAb) é altamente específico, sendo direcionado contra um único sítio antigênico. O modificador "monoclonal" indica o caráter do anticorpo como sendo obtido a partir de uma população substancialmente homogênea de anticorpos e não deve ser interpretado como exigindo a produção do anticorpo por qualquer método particular.

[0087] "Fragmento de anticorpo", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção de um anticorpo intacto que é composto do sítio de ligação ao antígeno ou da região variável do anticorpo intacto e permanece capaz de se ligar ao antígeno cognato do anticorpo intacto. Os exemplos de

fragmentos de anticorpo incluem fragmentos Fab, Fab', $F(ab')_2$ e Fv, di-anticorpos, tria-anticorpos, tetra-anticorpos, anticorpos lineares, moléculas de anticorpo de cadeia única, scFv, scFv-Fc, fragmentos de anticorpos multiespecíficos formados a partir de fragmento(s) de anticorpo(s), um fragmento(s) produzido(s) por uma biblioteca de expressão Fab ou um fragmento de ligação ao epítopo de qualquer um dentre os supracitados que se liga imunoespecificamente a um antígeno alvo (por exemplo, um antígeno de célula cancerosa, um antígeno de célula imune, um antígeno viral ou um antígeno microbiano).

[0088] "Fármaco citotóxico", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a um composto ou um metabólito derivado de um Conjugado Ligante-Fármaco que exerce um efeito antissobrevivência em células hiperproliferativas, células imunológicas ativadas ou outras células anormais. Em alguns aspectos, o fármaco citotóxico atua diretamente sobre essas células ou indiretamente, agindo sobre a vasculatura anormal que sustenta a sobrevivência e/ou crescimento das células hiperproliferativas ou outras células anormais ou o fármaco citotóxico atua nos locais de infiltração hiperativada células imunes. Tipicamente, as células anormais acionadas pelo fármaco citotóxico são células de mamíferos, mais tipicamente células humanas. A atividade citotóxica de um fármaco citotóxico pode ser expressa como um valor de IC_{50}, que é a concentração eficaz, tipicamente quantidade molar por unidade de volume, na qual metade das células cancerosas em um sistema modelo de célula *in vitro* sobrevive à exposição ao agente citotóxico. Desse, um valor de IC_{50} depende do modelo. Tipicamente, um agente citotóxico incorporado em um Conjugado Ligante-Fármaco terá um valor de IC_{50} em um modelo de células *in vitro* compreendido de células hiperproliferativas entre 100 nM a 0,1 pM ou mais tipicamente cerca de 10 nM a 1 pM. Um fármaco citotóxico altamente tóxico tem tipicamente um

valor de IC_{50} nesses modelos de cerca de 100 pM ou inferior. Embora os compostos que revertem a resistência a fármaco citotóxicas ou citostáticas em células anormais com o fenótipo MDR não sejam citotóxicos por si só, às vezes são incluídos como fármaco citotóxicas ou citostáticas, que exercem um efeito antiproliferativo que não depende da morte celular, mas cujo efeito permanece devido à inibição da divisão celular de células hiperproliferativas, células imunes hiperestimuladas ou outras células anormais. Como fármacos livres não conjugados, os compostos de NAMPTi exibem tipicamente curvas acentuadas de dose-resposta, indicando que uma quantidade limiar de depleção de NAD^+ é necessária para a citotoxicidade. Além disso, para citotoxicidade máxima, pode ser necessária uma exposição sustentada ao composto de NAMPTi para esgotar o ATP intracelular a uma quantidade da qual não há escape da morte celular, conforme ocorreria se os níveis de NAD^+ pudessem se recuperar.

[0089] "Ligação seletiva" e "se liga seletivamente", conforme os termos usados no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, se refere a um anticorpo, um fragmento do mesmo ou uma Unidade de Ligante de anticorpo como a porção alvo em um Conjugado Ligante-Fármaco que tem capacidade para se ligar de maneira imunologicamente seletiva e específica com seu antígeno alvo correspondente e não com uma infinidade de outros antígenos. Tipicamente, o anticorpo ou seu fragmento liga seu antígeno alvo com uma afinidade de pelo menos cerca de 1 x 10-7 M e, de preferência, de 1 x 10-8 M a 1 x 10-9 M, 1 x 10-10 M ou 1 x 10-11 M e se liga ao antígeno predeterminado com uma afinidade que é pelo menos duas vezes maior que a sua afinidade para a ligação a um antígeno não específico (por exemplo, BSA, caseína) que não seja para um antígeno intimamente relacionado, em que as ditas afinidades são substancialmente retidas quando incorporadas a um Conjugado Ligante-Fármaco como uma Unidade de Ligante do anticorpo.

[0090] "Conjugado Ligante-Fármaco", conforme o termo é usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a um composto ou a uma coleção de tais compostos por uma Unidade de Ligante (L) que corresponde ou incorpora um agente de direcionamento, uma unidade de fármaco de NAMPT (D^+) quaternizada que após a liberação de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco do ligante fornece um composto de NAMPTi, em que a Unidade de Ligante de direcionamento do Conjugado Ligante-Fármaco se liga seletivamente à sua porção alvo cognata e a uma Unidade de Conector (LU), que interconecta o L e D^+. Em alguns casos, uma coleção de compostos de Conjugado Ligante-Fármaco é denominada de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco na qual os compostos individuais de Conjugado Ligante-Fármaco diferem principalmente pelo número de unidades de fármaco NAMPT quaternizadas ou porções de ligação a fármaco quaternizadas ligadas a cada Unidade de Ligante e/ou os locais na Unidade de Ligante em que as Unidades de Fármaco de NAMPT Quaternizadas ou porções de conector de fármaco quaternizadas são ligadas. Em outros casos, o termo Conjugado Ligante-Fármaco se aplica a um membro individual (isto é, um composto de Conjugado Ligante-Fármaco) da composição. Quando a conjugação é para cisteína-tiois a partir de dissulfetos de anticorpo entre cadeias totalmente reduzidos, com o uso de um excesso molar de composto de Conector de Fármaco, a composição de Conjugado Anticorpo-Fármaco assim obtida tipicamente tem um conjunto uniforme ou quase uniforme de compostos de conjugados anticorpo-fármaco na qual muitos dos compostos conjugados têm um carregamento de ligante de fármaco de 8 e, portanto, a composição pode conter quantidades menores ou desprezíveis de espécies com menor carga.

[0091] "Agente de direcionamento", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a um agente que tem capacidade para se ligar seletivamente a uma

porção direcionada e que retém substancialmente essa capacidade quando é incorporada a um Conjugado Ligante-Fármaco como uma Unidade de Ligante ou quando a Unidade de Ligante de um Conjugado Ligante-Fármaco corresponde em estrutura ao agente de direcionamento ou incorpora a estrutura do agente de direcionamento, de modo que a Unidade de Ligante seja a unidade de direcionamento do conjugado. Em alguns aspectos, o agente de direcionamento é um anticorpo ou fragmento do mesmo que tem capacidade para se ligar de maneira imunologicamente seletiva e específica a um antígeno acessível que é característico de uma célula anormal ou está presente em número de cópia mais alto em comparação a células normais ou é um antígeno acessível que é específico para o ambiente circundante no qual essas células são encontradas em uma extensão que reduz o número e/ou a gravidade dos eventos adversos tipicamente associados à administração de uma quantidade equimolar de fármaco livre cujo fornecimento de um índice terapêutico desejado é esperado. Em outros aspectos, o agente de direcionamento é um ligante receptor que se liga seletivamente a uma característica receptora acessível de, ou em maior abundância em, células anormais ou outras células indesejadas ou a um receptor acessível que é peculiar às células do ambiente circundante em que células anormais são encontradas. Tipicamente, um agente de direcionamento é um anticorpo conforme definido no presente documento, que se liga de maneira imunologicamente seletiva e específica a uma porção direcionada de uma célula de mamífero anormal, mais tipicamente uma porção direcionada de uma célula humana anormal.

[0092] "Porção direcionada", conforme definido no presente documento, é uma porção a ser especificamente reconhecida por um agente de direcionamento ou uma unidade de direcionamento de um Conjugado Ligante-Fármaco, que é Unidade de Ligante do mesmo que corresponde ou incorpora o agente de direcionamento. Em alguns aspectos, uma porção

direcionada está presente nas células anormais, dentro ou nas proximidades, e de modo geral, está presente em maior número ou número de cópias nessas células em comparação às células normais que não se destinam a ser alvos ou em comparação ao ambiente de tais células nas quais células anormais normalmente não estão presentes. Essa diferença na abundância da porção direcionada deve ser em grau suficiente, de modo a proporcionar redução no número ou gravidade de eventos adversos tipicamente associados à administração de uma quantidade equimolar de composto inibidor de NAMPT livre cujo fornecimento de um índice terapêutico desejado é esperado.

[0093] Em alguns aspectos, a porção direcionada é um antígeno acessível à ligação de maneira imunologicamente seletiva e específica por um anticorpo, que é um agente direcionador exemplificativo que é incorporado como ou corresponde a uma Unidade de Ligante de anticorpo em uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco ou composto do mesmo. Em outros aspectos, a porção de direcionamento é aquela de um ligante para um receptor de membrana celular extracelularmente acessível que pode ser internalizado mediante a ligação da porção de direcionamento cognato fornecida pela Unidade de Ligante de um Conjugado Ligante-Fármaco ou composto do mesmo que incorpora ou corresponde em estrutura ao ligante do receptor ou tem capacidade para transporte passivo ou facilitador de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco subsequente à ligação do receptor da superfície celular. Em alguns aspectos, a porção direcionada está presente em células de mamíferos anormais ou em células de mamíferos características do ambiente dessas células anormais. Em alguns aspectos, a quantidade direcionada é um antígeno de uma célula de mamífero anormal, mais tipicamente uma porção alvo de uma célula humana anormal.

[0094] "Células-alvo", "células direcionadas" ou termos semelhantes, conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro

modo ou implícito no contexto, são as células destinadas para as quais o Conjugado Ligante-Fármaco é projetado para interagir a fim de inibir a proliferação ou outra atividade indesejada dessa célula. Em alguns aspectos, as células-alvo são células hiperproliferativas ou células imunes hiperativadas que são células anormais exemplificativas. Normalmente, essas células anormais são células de mamíferos e mais tipicamente são células humanas. Em outros aspectos, as células-alvo estão nas proximidades das células anormais, de modo que a ação do Conjugado Ligante-Fármaco nas células próximas tenha um efeito pretendido nas células anormais. Por exemplo, as células próximas podem ser células epiteliais que são características da vasculatura anormal de um tumor. O direcionamento dessas células vasculares por uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco ou um composto da mesma terá um efeito citotóxico ou citostático nessas células que resulta em inibição da entrega de nutrientes para as células anormais próximas do tumor. Essa inibição tem indiretamente um efeito citotóxico ou citostático nas células anormais e também pode ter um efeito citotóxico ou citostático direto nas células anormais próximas, liberando sua carga de fármaco citotóxica quaternizada, como uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi nas proximidades dessas células.

[0095] "Antígeno", como o termo é usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, é uma porção que tem capacidade para ligação específica por um anticorpo não conjugado ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo ou a um composto de Conjugado Anticorpo-Fármaco, que é compreendido de uma Unidade de Ligante de anticorpo que incorpora ou corresponde em estrutura ao anticorpo não conjugado. Em alguns aspectos, o antígeno é uma proteína, glicoproteína ou carboidrato da superfície celular acessível de maneira extracelular, de preferência, tipicamente uma proteína ou glicoproteína, exibida por células anormais em comparação a células normais distantes do sítio das células

anormais. Em alguns casos, as células anormais que exibem o antígeno são células hiperproliferativas que incluem células cancerosas em um mamífero. Em outros casos, as células anormais que exibem o antígeno são células imunes hiperativadas em um mamífero. Em outros aspectos, o antígeno a ser especificamente ligado a uma Unidade de Ligante de anticorpo de um composto Conjugado Anticorpo-Fármaco que tem uma unidade de fármaco citotóxica ou citostática quaternizada, incluindo uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada, está presente no ambiente particular de células hiperproliferativas células imunes ativadas em um mamífero em contrapartida ao ambiente nos quais as células normais estão tipicamente presentes na ausência de tais células anormais. Ainda em outros aspectos, o antígeno da superfície celular tem capacidade para internalização após ligação seletiva por um composto conjugado de uma composição de Conjugado Anticorpo-Fármaco que tem uma unidade de fármaco citotóxica ou citostática quaternizada, inclusive de uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada. Posteriormente à internalização, o processamento intracelular de uma Unidade de Ligante de um composto Conjugado Anticorpo-Fármaco da composição libera sua Unidade de Fármaco quaternizada como um composto citotóxico ou citostático não quaternizado que inclui a liberação de uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi. Os antígenos associados a células hiperproliferativas que são acessíveis à superfície celular de um Conjugado Anticorpo-Fármaco incluem, a título de exemplo e não limitação, CD19, CD70, CD30 e CD33.

[0096] "Conjugado Anticorpo-Fármaco", como o termo é usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a um Conjugado Ligante-Fármaco em que a porção direcionada do Conjugado é aquela de um anticorpo, em que o anticorpo está na forma de uma Unidade de Ligante de anticorpo que está covalentemente associado a uma Unidade de Fármaco de NAMPT (D^+) quaternizada, através de uma

Unidade de Conector interveniente. Em alguns aspectos, o termo se refere a uma coleção (isto é, população ou pluralidade) de compostos de Conjugado que têm substancialmente a mesma Unidade de Ligante de anticorpo em relação à sua sequência de proteínas, porém que têm carga variável, caracterizada por uma distribuição, das porções de conector de fármaco quaternizadas para cada um dos compostos conjugados e/ou localização variável da unidade de fármaco quaternizada fixada (como, por exemplo, quando o número de unidades de fármaco de NAMPT quaternizadas em quaisquer dois compostos de Conjugado Anticorpo-Fármaco em uma pluralidade de tal composto é o mesmo, porém a localização de seus sítios de ligação ao agente de direcionamento na forma de uma Unidade de Ligante são diferentes) e, de outro modo, têm substancialmente a mesma estrutura em relação à Unidade de Ligante, o que permite variações na glicosilação e diferenças mutacionais nas sequências de peptídeos do agente de direcionamento transportadas para o Unidade de Ligante de anticorpo nos casos em que o agente alvo é um anticorpo monoclonal e permite outras diferenças em padrões de glicosilação e sequências de proteínas normalmente esperadas para um anticorpo policlonal como agente de direcionamento. Nesses aspectos, um Conjugado Anticorpo-Fármaco é descrito pelo ligante de fármaco quaternizado médio ou pela carga de unidade de fármaco de NAMPT quaternizada por Unidade de Ligante do anticorpo dos compostos Conjugados da composição de Conjugado Anticorpo-Fármaco, dependendo da presença ou da ausência, respectivamente, de ramificação dentro da Unidades de Ligação das porções de conectores de fármaco. Uma composição de Conjugado Anticorpo-Fármaco obtida a partir dos métodos descritos no presente documento tem a fórmula geral de $Ab-(L_R-L_O-D^+)_p$, em que Ab é uma Unidade de Ligante de anticorpo, D^+ é uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada, o índice subscrito p é o número médio de porções de conector de fármaco quaternizados ou Unidades de Fármaco NAMPT

quaternizados conectadas à Unidade de Ligante de anticorpo através de suas Unidades de Ligação e L_R-L_O define a(s) Unidade(s) de Conector(es), em que L_R é um conector primário e é denominado dessa maneira devido ao fato de que é necessário que esse componente esteja presente em uma Unidade de Conector de um Conjugado Anticorpo-Fármaco e em que L_O é um conector secundário opcional que está presente e é suscetível à ação enzimática (por exemplo, protease ou glicosidase) ou ação não enzimática (por exemplo, redução sob condições hipóxicas ou hidrólise por pH mais baixo) para efetuar a liberação da Unidades de Fármaco de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi. Em alguns aspectos, essa clivagem é aprimorada no ambiente de células anormais ou ocorre após a internalização celular de um composto Conjugado Anticorpo-Fármaco da composição na ligação de sua Unidade de Ligante de anticorpo ao seu antígeno cognato presente nas células anormais.

[0097] Em alguns aspectos, o subscrito p é um número que está em uma faixa de cerca de 2 a cerca de 20, ou cerca de 2 a cerca de 16, ou cerca de 2 a cerca de 12 ou cerca de 2 a cerca de 10 e, em alguns aspectos, é cerca de 2, cerca de 4 ou cerca de 8) Um composto de Conjugado Anticorpo-Fármaco da composição é descrito pela mesma fórmula geral na qual o subscrito p é substituído por p', em que p' é um número inteiro que está em uma faixa de 2 a 20, 2 a 16, 2 a 12 ou 2 a 10 e em alguns aspectos é 2, 4 ou 8. O número médio de unidades de fármaco de NAMPT quaternizadas ou porções de conector de fármaco quaternizadas por Unidade de Ligante em uma preparação de uma reação de conjugação pode ser caracterizado por meios convencionais, tais como espectroscopia de massa, ensaio ELISA, HIC e/ou HPLC. Em alguns casos, separação, purificação e caracterização de conjugados homogêneos de ligante-fármaco, em que p é um determinado valor (ou seja, p se torna essencialmente p') de uma coleção de compostos de Conjugado Ligante-Fármaco em uma composição de Conjugado Ligante-

Fármaco com outras cargas de fármaco pode ser alcançado por meios como HPLC de fase reversa ou eletroforese.

[0098] "Unidade de Ligante", como o termo é usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção de direcionamento de uma composição ou composto de Conjugado Ligante-Fármaco que tem capacidade para se ligar seletivamente à sua porção direcionada cognata e incorporar ou corresponder à estrutura de um agente de segmentação. Uma Unidade de Ligante (L) inclui, sem limitação, ligantes de receptores, anticorpos contra antígenos da superfície celular e substratos transportadores. Em alguns aspectos, o receptor, antígeno ou transportador a ser ligado por um composto conjugado de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco está presente em maior abundância em células anormais diferentemente das células normais de modo a efetuar redução no número e/ou gravidade de eventos adversos para alcançar um índice terapêutico desejado. Em outros aspectos, o receptor, antígeno ou transportador a ser ligado por um composto de Conjugado Ligante-Fármaco está presente em maior abundância em células normais nas proximidades de células anormais, em contrapartida a células normais que estão distantes do sítio das células anormais, de modo a expor seletivamente as células anormais próximas ao composto de NAMPTi liberado. Vários aspectos das Unidades de Ligantes, incluindo as Unidades de Ligantes de anticorpos são ainda descritos por modalidades da invenção.

[0099] "Unidade de Conector" como o termo é usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção orgânica em um Conjugado Ligante-Fármaco que intervém, e está ligada covalentemente, entre uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada e a uma Unidade de Ligante (L) como esses termos são definidos no presente documento. Uma Unidade de Conector (LU) é compreendida de um conector primário (L_R), que é um componente

necessário dessa unidade e um conector secundário opcional (L_O) que está presente e intervém entre L_R e D^+ dentro de uma porção de Conector de fármaco quaternizado de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou entre D^+ e $L_{R'}$ que tem capacidade para converter em L_R e, portanto, às vezes é descrito como um precursor de L_R, de um composto do Conector de Fármaco. Em alguns aspectos, a L_R é compreendida de uma porção succinimida (M^2) ou amida do ácido succínico (M^3) e às vezes é ainda compreendida de uma Unidade Básica (acíclica ou cíclica) dentro de uma Unidade de Ligante de um composto Conjugado Ligante-Fármaco e em outros aspectos um conector primário é composto de uma porção de maleimida (M^1) em um composto de Conector de Fármaco e às vezes é representado como L_R' para indicar que pode ser um precursor para L_R de um Conjugado Ligante-Fármaco e é composto ainda por uma Unidade Básica (acíclica ou cíclica), seja protegido ou protonado.

[00100] Uma vez que um composto de Conector de Fármaco, conforme descrito no presente documento, às vezes é compreendido de uma porção de maleimida (M^1), a fixação de um agente de direcionamento, que é assim convertido em uma Unidade de Ligante, ocorre a esse composto de Conector de Fármaco através de um grupo funcional tiol reativo do agente de direcionamento por meio da adição de Michael de um átomo de enxofre desse grupo funcional reativo de tiol ao sistema de anel maleimida de M^1. Quando o agente de direcionamento é um anticorpo, o tiol reativo, em alguns aspectos, é fornecido por um tiol de cisteína do anticorpo resultante da redução da ligação dissulfeto e/ou outra modificação química de um resíduo de aminoácido de anticorpo nativo e/ou por introdução através de engenharia genética. Como resultado dessa adição, uma Unidade de Conector de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco contém uma porção succinimida (M^2) que tem um sistema de anel de succinimida tiossubstituído. A hidrólise subsequente desse sistema de anéis em condições controladas devido à presença de uma

Unidade Básica acíclica ou cíclica como parte de um conector autoestabilizante (L_{SS}), no qual a RL dentro de um Conjugado Ligante-Fármaco é L_{SS}, resulta em uma porção de amida de ácido succínico (M^3), que é um componente do ligante autoestabilizado (L_S), conforme descrito no presente documento mais adiante. Como resultado, o L_{SS} em um composto do Conjugado Ligante-Fármaco é hidrolisado de modo que o L_{SS} como L_R se torne L_S. Essa hidrólise é controlável devido ao estado de protonação da Unidade Básica (BU), conforme descrito no presente documento mais adiante, estando em proximidade adequada ao sistema de anéis de succinimida. Caso nenhuma Unidade Básica esteja presente no L_R, a hidrólise da umidade da succinimida ainda pode ocorrer, porém pode ocorrer de maneira descontrolada.

[00101] "Conector primário", como o termo é usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a um componente exigido da Unidade de Conector (LU) e para compostos de Conjugados Ligante-Fármaco e compostos de Conector de Fármaco são em alguns aspectos um ligante autoestabilizante (L_{SS}) ou para um Conjugado Ligante-Fármaco é um ligante autoestabilizado (L_S), conforme descrito no presente documento mais adiante. Um conector primário de L_{SS} em um composto de Conector de Fármaco ou um Conjugado Ligante-Fármaco é caracterizado por uma porção de maleimida (M^1) ou succinimida (M^2), respectivamente, enquanto um conector primário de L_{SS} em uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco ou composto do mesmo é caracterizado por uma porção de amida de ácido succínico (M^3). Um conector primário L_{SS} ou L_S da presente invenção também é caracterizado por uma porção de C_1-C_{12} alquileno ligada ao nitrogênio imida do sistema de anel maleimida ou succinimida de M^1 ou M^2, respectivamente, ou ao nitrogênio da amida de M^3, sendo que a porção de alquileno em alguns aspectos, é substituído por uma Unidade Básica acíclica e pode ser substituída posteriormente por

substituintes opcionais ou em outros aspectos incorpora uma Unidade Básica cíclica e é opcionalmente substituída. Os composto de Conector de Fármaco que têm um conector primário de L_{SS} são tipicamente representados em geral como L_{SS}-L_O-D^+, ao passo que os Conjugados Ligante-Fármaco que têm um conector primário de L_{SS} são tipicamente representados em geral como L-(L_{SS}-L_O-D^+) p e aqueles que têm um conector primário de L_S é tipicamente representado em geral como L-(L_S-L_O-D^+) p, no qual os grupos de variáveis são conforme definido anteriormente no presente documento.

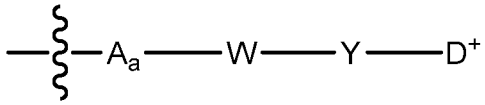
[00102] "Conector secundário", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção orgânica em uma Unidade de Conector (LU), em que o conector secundário (L_O) é um componente opcional dessa Unidade que está presente e interconecta uma unidade de Fármaco citotóxica ou citostática, como uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada e um conector primário (L_R) que é, em alguns aspectos, um conector autoestabilizante (L_{SS}) de um composto de Conector de Fármaco ou de um Conjugado Ligante-Fármaco ou é um conector autoestabilizante (L_S) de um Conjugado Ligante-Fármaco após a hidrólise de L_{SS}. Tipicamente, o L_R é ligado ao L_O através de um heteroátomo ou grupo funcional compartilhado entre os dois componentes da Unidade de Conector, nos quais o L_O é compreendido de uma Unidade Espaçadora de autoimolação (Y) com uma porção de PAB ou do tipo PAB e uma Unidade Clivável de Peptídeos. Nesses aspectos, W, Y e D^+ são dispostos em uma configuração linear, conforme representado por –W-Y-D^+, em que W é a unidade clivável de peptídeos e Y ligado a D^+ é a Unidade Espaçadora de autoimolação do tipo PAB ou PAB. Em outros aspectos, o L_O é compreendido de uma Unidade de Glicoronídeo, na qual a Unidade Espaçadora de autoimolação com a porção de autoimolação de PAB ou tipo PAB está ligada a uma porção de carboidratos (Su) através de uma ligação clivável por glicosídeo na qual a porção de carboidratos e o heteroátomo

glicosídico (E') que liga a Su a Y é denominada de W', de modo que W', Y e D^+ sejam dispostos em uma configuração ortogonal, representada por –Y(W')-D^+, em que Y está ligado a W' e D^+ é a Unidade Espaçadora de autoimolação do tipo PAB ou PAB.

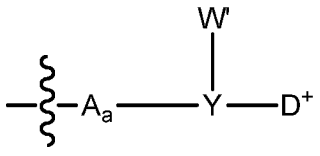
[00103] Em qualquer um desses aspectos, um conector secundário pode ainda ser compreendido de uma primeira Unidade Esticadora opcional (A) e/ou uma unidade de ramificação (B) quando a LU estiver conectada a mais de uma Unidade de Fármaco quaternizada. Quando presente, a primeira Unidade Esticadora opcional conecta o L_R que, em alguns aspectos, é L_{SS} ou L_S, opcionalmente pela intermediação de B, dependendo de sua presença ou ausência, ao restante do conector secundário, ou opcionalmente por Ao, que é uma segunda Unidade Esticadora opcional que é um componente de L_R, através de -W-Y- ou -Y(W')- do conector secundário, em que Y, ligado covalentemente a W ou W', é uma Unidade Espaçadora de autoimolação com porção de PAB ou do tipo PAB.

[00104] Visto que W como uma Unidade Clivável de Peptídeo ou W' de uma Unidade de Glicoronídeo está fixada a uma Unidade Espaçadora de autoimolação, a ação enzimática em W/W' resulta na fragmentação da Unidade Espaçadora autoimolante com liberação concomitante de D^+ como um composto de NAMPTi. Essa fragmentação da Unidade Espaçadora de autoimolação ocorre por uma eliminação de 1, 4- ou 1,6-D^+ da porção PAB da Unidade Espaçadora ou do tipo PAB, conforme descrito no presente documento.

[00105] Um conector secundário (L_O) ligado a D^+ em uma Unidade de Conector, conforme exemplificado quando apenas uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada está conectada à LU é tipicamente representada pela estrutura s1 ou estrutura s2:



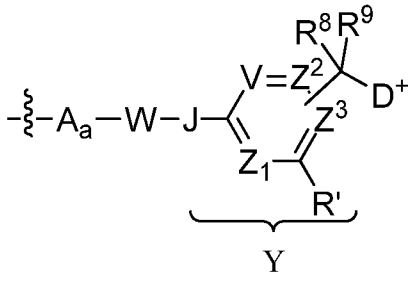
(s1)



(s2),

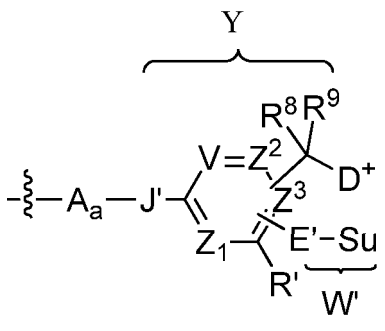
em que os grupos variáveis são conforme descrito no presente documento. Na estrutura s1, Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação (Y), conforme descrito no presente documento, em que sua porção de PAB ou tipo PAB está ligada a D^+ e W é uma Unidade clivável de Peptídeo. Na estrutura s2, Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação (Y), conforme descrito no presente documento, em que sua porção de PAB ou tipo PAB é substituída por W' de uma Unidade de Glicoronídeo e D^+, e em um Conjugado Ligante-Fármaco é ainda substituída por $-L_R$-Aa- com L_R ligado a uma Unidade de Ligante (L) ou em um composto de Conector de Fármaco é substituído adicionalmente por L_R'-Aa-.

[00106] Normalmente, conectores secundários com estrutura s1 na qual os subscritos a são 0 ou 1, são representados por:



,

e conectores secundários com estrutura s2 na qual os subscritos a são 0 ou 1, são representados por:



,

em que J/J', V, Z^1, Z^2, Z^3, R', R^8 e R^9 são conforme definidos nas modalidades de Unidades Espaçadoras de autoimolação do tipo PAB ou

PAB e E' e Su são conforme definidos nas modalidades de unidades de Glicoronídeo de fórmula -Y(W')-, em que os substituintes Aa-W-J'- e –$C(R^8)(R^9)$-D^+ no (hetero)arileno central em um conector secundário da estrutura s1 são orto ou para entre si ou os substituintes –E'-Su (isto é, W') e –$C(R^8)(R^9)$-D^+ no (hetero)arileno central no conector secundário da estrutura s2 são orto ou para entre si.

[00107] "Porção de maleimida", conforme usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a um componente de um conector primário de um composto de Conector de Fármaco, às vezes representado como $L_{R'}$ e, em alguns aspectos, é um ligante autoestabilizante, às vezes representado como $L_{SS'}$, para indicar que pode ser um precursor da L_R/L_{SS} de um Conjugado Ligante-Fármaco. Uma porção de maleimida (M^1) tem capacidade para participar da adição de Michael (isto é, adição de 1,4-conjugado) por um átomo de enxofre de um grupo funcional tiol reativo de um agente de direcionamento para fornecer uma porção succinimida tiossubstituída (M^2), em que o substituinte tio é uma Unidade de Ligante que incorpora ou corresponde à estrutura do agente de direcionamento, conforme descrito no presente documento, em uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco ou um composto do mesmo. Uma porção M^1 de um composto de Conector de Fármaco é ligada ao restante do conector primário, por meio de seu nitrogênio imida. Além do nitrogênio imida, uma porção M^1 é tipicamente não substituída, porém pode ser substituída assimetricamente na ligação dupla cíclica de seu sistema de anel de maleimida. Essa substituição pode resultar na adição conjugada regioquimicamente preferencial de um átomo de enxofre do grupo funcional reativo de tiol de um agente de direcionamento ao átomo de carbono de ligação dupla menos prejudicado ou com deficiência eletrônica maior (dependente da contribuição mais dominante) do sistema de anel de maleimida. Essa adição conjugada resulta em uma porção succinimida (M^2),

que é tiossubstituída por uma Unidade de Ligante por um átomo de enxofre de um grupo funcional tiol fornecido pelo agente de direcionamento. O componente de L_R em um composto de Conector de Fármaco que é um substituinte do nitrogênio imida de M^1 e que liga L_R ao restante da Unidade de Conector é A_R, que é uma Unidade Esticadora necessária, conforme descrito no presente documento mais adiante.

[00108] "Porção succinimida", conforme usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a um componente de um tipo de conector primário que, por sua vez é um componente de uma Unidade de Ligante de um Conjugado Ligante-Fármaco e resulta da adição de Michael de um átomo de enxofre de um grupo funcional tiol reativo de um agente de direcionamento para o sistema de anel de maleimida de uma porção de maleimida (M^1) em um composto de Conector de Fármaco. Uma porção succinimida (M^2) é, portanto, compreendida de um sistema de anel succinimida tiossubstituído que tem seu átomo de nitrogênio imida substituído pelo restante do conector primário através de sua porção de C_1-C_{12} alquileno opcionalmente substituída. Quando o conector primário é um conector autoestabilizante, essa porção incorpora uma Unidade Básica cíclica ou é substituída por uma Unidade Básica acíclica, conforme descrito em outra parte, e é opcionalmente substituída por substituintes no seu sistema de anéis de succinimida que podem estar presentes no precursor M^1. Em alguns aspectos, esses substituintes opcionais no sistema de anel succinimida não estão presentes e em outros aspectos a porção de C_1-C_{12} alquileno é substituída por A_O, que é uma segunda Unidade Esticadora opcional e, quando presente, é um componente do conector primário, em um posição distal ao seu sítio de ligação ao átomo de nitrogênio imida. Por sua vez, a porção de C_1-C_{12} alquileno é ligada covalentemente diretamente ao conector secundário ou indiretamente através da A_O.

[00109] Quando presente em um conector autoestabilizante (L_{SS}) em

um composto do conjugado do fármaco, a hidrólise do sistema de anéis succinimida da porção succinimida tiossubstituída (M^2) que é controlável pelo pH devido à presença próxima da Unidade Básica acíclica ou cílica pode fornecer isômeros regioquímicos de porções de amida de ácido succínico (M^3) em um ligante autoestabilizado (L_S) devido à sua substituição assimétrica pelo substituinte tio. As quantidades relativas desses isômeros serão devidas, pelo menos em parte, a diferenças na reatividade dos dois carbonos carbonila de M^2 que podem ser parcialmente atribuídas a qualquer(quaisquer) substituinte(s) que estava(m) presente(s) no precursor M^1. Espera-se, também, que a hidrólise ocorra em certa medida quando o L_R tiver uma porção M^2 que não contenha uma Unidade Básica, mas seja altamente variável em comparação à hidrólise controlada fornecida pela Unidade Básica.

[00110] "Porção amida de ácido succínico", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere ao componente de um ligante autoestabilizado (L_S) de uma Unidade de Ligante dentro de um Conjugado Ligante-Fármaco e tem a estrutura de uma amida de hemiácido succícnico, que às vezes é denominado de amida de ácido succínico, com substituição de seu nitrogênio da amida por outro componente de L_S, em que esse componente é uma porção de C_1-C_{12} alquileno opcionalmente substituída, que em alguns aspectos incorpora Unidade Básica cíclica e/ou é opcionalmente substituído por A_O ou em outros aspectos é substituído por uma Unidade Básica acíclica e/ou opcionalmente substituído por A_O, e em que a porção amida de ácido succínico (M^3) é uma substituição adicional por L_S-, em que L é uma Unidade de Ligante que incorpora um agente de direcionamento e S é um átomo de enxofre dessa porção de direcionamento. Uma porção amida de ácido succínico (M^3) resulta do sistema de anel succinimida tiossubstituído de uma porção de succinimida (M^2) no conector primário autoestabilizante, após sofrer uma quebra de uma de suas ligações carbonil-nitrogênio por hidrólise, que é auxiliada pela

Unidade Básica. Desse modo, uma porção amida de ácido succícnico tem um grupo funcional de ácido carboxílico livre e um grupo funcional amida cujo heteroátomo de nitrogênio está ligado ao restante do conector primário e é substituído por L_S- no carbono que é alfa em relação ao ácido carboxílico ou grupo funcional amida, dependendo do sítio de hidrólise do seu precursor M^2. Sem se ater a uma teoria, acredita-se que a hidrólise mencionada acima, resultando na porção amida de ácido succínico (M^3), forneça uma Unidade de Ligante em um Conjugado Ligante-Fármaco com menor probabilidade de sofrer perda prematura do Conjugado de sua Unidade de Ligante direcionada através da eliminação do substituinte tio.

[00111] "Ligante autoestabilizante", conforme usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a um componente que contém M^2 em um conector primário de uma Unidade de Ligante em um Conjugado Ligante-Fármaco ou a um componente que contém M^1 de uma Unidade de Ligante em um composto de Conector de Fármaco, em que esse componente pode ser denominado de $L_{SS'}$ para indicar que é um precursor do componente que contém M^2 do L_{SS} em um Conjugado Ligante-Fármaco e que subsequentemente sofre conversão sob condições de hidrólise controlada para o conector autoestabilizado correspondente (L_S). Essa hidrólise é facilitada pelo componente de Unidade Básica do L_{SS}, de modo que um Conjugado Ligante-Fármaco inicialmente compreendido de L_{SS} se torne mais resistente à perda prematura de sua Unidade de Ligante em virtude de sua Unidade de Ligante (LU) agora ser compreendida de L_S. A porção de L_{SS}, além da porção M^1 ou M^2, é compreendida de A_R, que é uma Unidade Esticadora necessária, conforme descrito no presente documento mais adiante.

[00112] No contexto da presente invenção, o L_{SS} de um composto de Conector de Fármaco, às vezes mostrado como $L_{SS'}$ para indicar que pode ser um precursor do L_{SS} em um Conjugado Ligante-Fármaco de Fármacos, contém uma Unidade Esticadora A_R necessária e uma porção de maleimida

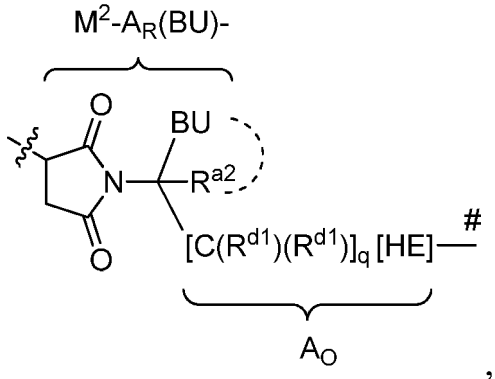
(M^1) através da qual um agente de direcionamento deve ser fixado como uma Unidade de Ligante. Em alguns aspectos, a porção de C_1-C_{12} alquileno de A_R é ligada ao nitrogênio imida do sistema de anel maleimida de M^1 em um Composto de Conector de Fármaco e ao restante da Unidade de Conector, dentre os quais o último ocorre opcionalmente através da A_O do L_{SS}, em que A_O é um substituinte opcional da porção de C_1-C_{12} alquileno. Em alguns desses aspectos, a A_O consiste ou é compreendida de um heteroátomo ou grupo funcional opcionalmente substituinte de elétrons, dito no presente documento como uma Unidade de Melhoria da Hidrólise (HE), que em alguns aspectos, além da BU, pode aumentar a taxa de hidrólise da porção M^2 na porção L_{SS} correspondente a uma porção autoestabilizante (L_S), conforme descrito no presente documento adicionalmente, de um composto do Conjugado Ligante-Fármaco. Após a incorporação do composto de Conector de Fármaco em um composto de Conjugado Ligante-Fármaco, o L_{SS} agora contém uma porção succinimida (M^2) que é tiossubstituída pela Unidade de Ligante (isto é, a ligação da Unidade de Ligante ocorre através da adição de Michael de um átomo de enxofre de um agente de direcionamento do grupo funcional tiol reativo ao sistema de anel maleimida de M^1).

[00113] Em alguns aspectos, uma Unidade Básica ciclizada (cBU) corresponde em estrutura a uma Unidade Básica acíclica através de ciclização formal ao nitrogênio básico dessa unidade, de modo que a estrutura da Unidade Básica cíclica seja incorporada no A_R como um C_4-C_{12} espiro-heterociclo opcionalmente substituído. Em tais construções, o carbono espiro é fixado ao nitrogênio da maleimida imida de M^1 e, portanto, ao nitrogênio em M^2, e é ainda fixado ao restante da Unidade de Conector opcionalmente através de A_O, que em alguns aspectos é ou é compreendido de uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise (HE). Nesse aspecto, uma BU cíclica auxilia na hidrólise da porção succinimida de M^2 em suas correspondentes formas abertas em anel representadas por M^3 de maneira qualitativamente semelhante

à de uma Unidade Básica acíclica, que também pode ser aprimorada por HE.

[00114] Em alguns aspectos, uma porção de L_{SS} em um composto de Conector de Fármaco, às vezes mostrado como $L_{SS'}$ para indicar que pode ser precursor para L_{SS}, de um Conjugado Ligante-Fármaco-Fármaco, de acordo com a presente invenção, é representado pela fórmula geral de M^1-A_R(BU)-A_O- ou -M^2-A_R(BU)-A_O-, respectivamente, em que A_R (BU) é uma Unidade Esticadora (A_R) necessária que incorpora uma Unidade Básica cíclica ou substituída por uma Unidade Básica acíclica, M^1 e M^2 são porções de maleimida e succinimida, respectivamente, e A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional, que em alguns aspectos consiste ou é compreendida de HE.

[00115] As Estruturas de L_{SS} exemplificativas, porém sem limitação, para alguns compostos de Conjugados Ligante-Fármaco, são representadas por:

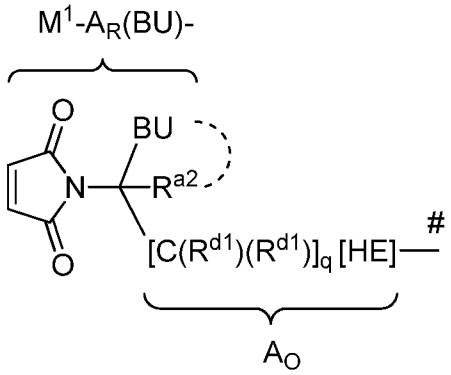


,

em que a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a uma Unidade de Ligante, o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente a L_O, a linha pontilhada curvada indica ciclização opcional, de modo que, quando a BU presente é uma Unidade Básica cíclica ou ausente, BU seja uma Unidade Básica acíclica, a porção $[C(R^{d1})R^{d1})]_q$-[HE] é A_O do L_{SS} em que A_O está presente, em que HE é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional, o índice q é 0 ou um número inteiro está em uma faixa de 1 a 6; cada R^{d1} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, ou dois de

R^{d1}, o(s) átomo(s) de carbono ao qual estão ligados e quaisquer átomos de carbono intervenientes definem um C_3-C_8 carbociclo opcionalmente substituído, e o R^{d1} restante, se houver, é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 opcionalmente substituído; e R^{a2} é uma C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituída, que em uma Unidade Básica cíclica, junto do átomo de carbono ao qual BU e R^{a2} estão ligados, define um C_4-C_{12} espiro-heterociclo opcionalmente substituído por um átomo de nitrogênio básico estrutural, secundário ou terciário, de modo que a Unidade Básica cíclica tem capacidade para aumentar a taxa de hidrólise da porção succinimida mostrada (M^2) para fornecer uma porção amida do ácido succínico (M^3) a um pH adequado em comparação ao Conjugado correspondente no qual R^{a2} é hidrogênio e BU é substituído por hidrogênio e/ou retém substancialmente o aumento na taxa de hidrólise do conjugado correspondente, no qual R^{a2} é hidrogênio e BU é uma BU acíclica sobre o conjugado mencionado acima, no qual R^{a2} é hidrogênio e BU é substituído por hidrogênio.

[00116] Outras estruturas de $L_{SS'}$ exemplificativas, que estão presentes nos compostos de Conector de Fármaco normalmente usados como intermediários na preparação de composições de Conjugado Ligante-Fármaco de ligantes, são representadas por:



em que BU e os outros grupos variáveis são como definidos acima para estruturas de L_{SS} em Conjugados Ligante-Fármaco e nas modalidades dessa e de outras estruturas de L_{SS} exemplificativas. Quando um composto de Conector de Fármaco com um precursor de conector

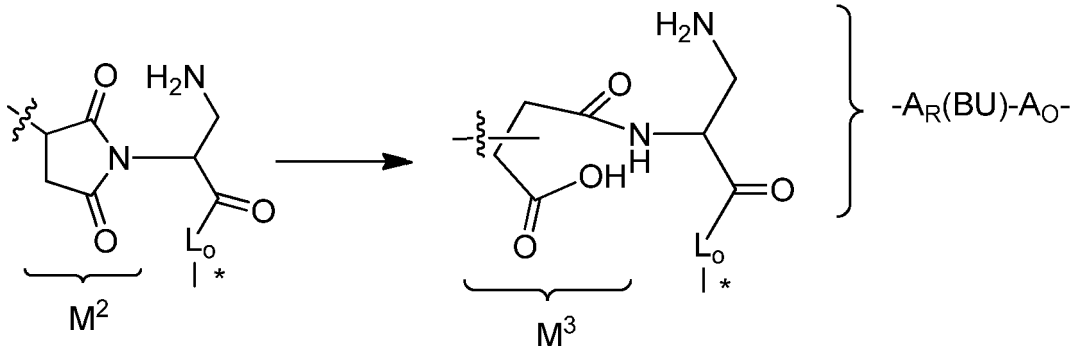
autoestabilizante ($L_{SS'}$), que é composto de uma porção de maleimida, é usado na preparação de um Conjugado Ligante-Fármaco, essa porção de L_{SS} é convertida em uma porção de L_{SS} com uma porção de succinimida.

[00117] "Conector autoestabilizado" é uma porção orgânica derivada de uma porção que contém M^2 de um conector autoestabilizante (L_{SS}) em um Conjugado Ligante-Fármaco que foi submetido à hidrólise sob condições controladas, de modo a fornecer uma porção M^3 correspondente de um ligante estabilizado (L_S), em que esse componente LU tem menos probabilidade de reverter a reação de condensação de uma porção de direcionamento com uma porção que contém M^1 que forneceu a porção L_{SS} que contém M^2 original. Além da porção M^3, um conector autoestabilizado (L_S) é composto de A_R que incorpora uma Unidade Básica cíclica ou substituída por uma Unidade Básica acíclica em que o A_R está ligado covalentemente a M^3 e o restante da Unidade de Conector na qual L_S é um componente. A porção M^3 é obtida a partir da conversão de uma porção succinimida (M^2) de L_{SS} em um Conjugado Ligante-Fármaco, em que a porção M^2 tem um sistema de anel succinimida tiossubstituído resultante da adição de Michael de um átomo de enxofre de um grupo funcional reativo de tiol de uma porção de direcionamento para o sistema de anel maleimida de M^1 de uma porção L_{SS} em um composto de Conector de Fármaco, em que a porção derivada de M^2 tem reatividade reduzida para eliminação do tiossubstituinte do mesmo em comparação ao substituinte correspondente em M^2. Nesses aspectos, a porção derivada de M^2 tem a estrutura de uma porção ácido amínico succínico (M^3) correspondente a M^2, em que M^2 sofreu hidrólise de uma de suas ligações de carbonil-nitrogênio do sistema de anel succinimida do mesmo, que é auxiliado pelo grupo funcional de base da UN devido à sua proximidade adequada como resultado desse anexo. O produto dessa hidrólise tem, portanto, um grupo funcional ácido carboxílico e um grupo funcional amida substituído em seu nitrogênio da amida que corresponde ao nitrogênio imida no precursor L_{SS}

que contém M^2 e L_S, com o restante de LU. Em alguns aspectos, o grupo funcional básico é uma amina primária, secundária ou terciária de uma Unidade Básica acíclica ou amina secundária ou terciária de uma Unidade Básica cíclica. Em outros aspectos, o nitrogênio básico da BU é um heteroátomo de um grupo funcional básico opcionalmente substituído como em uma unidade guanidino. Em qualquer um dos aspectos, a reatividade do grupo funcional básico de BU para hidrólise catalisada por base é controlada pelo pH, reduzindo o estado de protonação do nitrogênio básico, o que aumenta essa reatividade.

[00118] Assim, um conector autoestabilizado (L_S) tipicamente tem a estrutura de uma porção M^3 ligada covalentemente ao A_R que incorpora uma Unidade Básica cíclica ou substituída por uma Unidade Básica acíclica, em que o A_R, por sua vez, é ligado covalentemente, opcionalmente através de A_O, ao secundário vinculador L_O. L_S com seus componentes M^3, A_R, A_O e BU e L_O dispostos da maneira indicada é representada pela fórmula de M^3-A_R(BU)-A_O-L_O- ou M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-, em que BU representa qualquer tipo de Unidade Básica (cíclica ou acíclica).

[00119] Estruturas não limitativas exemplificativas de porções L_{SS} e L_S com M^2 ou M^3; e A_R (BU), A_O e L_O dispostos da maneira indicada acima na qual BU é acíclica é mostrada a título de exemplo, porém sem limitação, por:

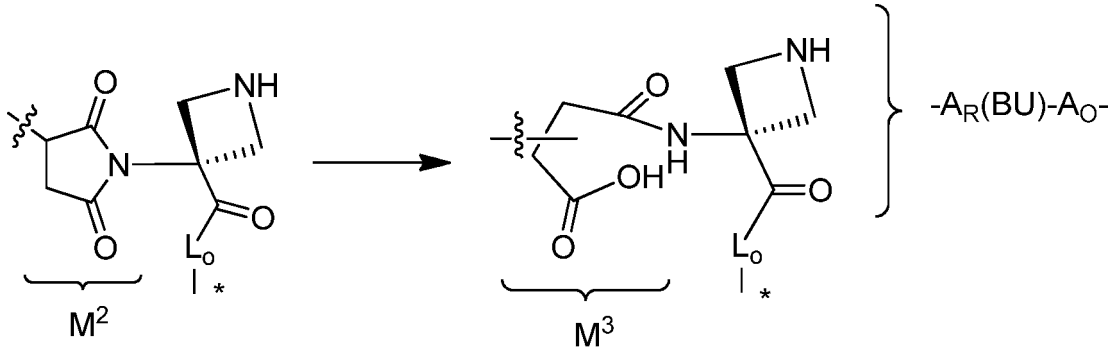


,

em que a porção -CH(CH_2NH_2)C(=O)- é -A_R(BU)-A_O-, em que BU é uma Unidade Básica acíclica na qual A_R é covalentemente ligada ao nitrogênio imida ou amida de M^2 ou M^3, respectivamente, e é substituído pela

Unidade básica acíclica, $–CH_2NH_2$, e em que A_O consiste em [HE], que está ligado a L_O, em que [HE] é –C(=O)-. Essas estruturas exemplificativas contêm uma porção succinimida (M^2) ou uma porção amida de ácido succícnico (M^3) da hidrólise do anel succinimida de M^2 na conversão de L_{SS} para L_S.

[00120] Estruturas exemplificativas de porções L_{SS} e L_S com componentes M^2 ou M^3 e AR (BU) e A_O ligadas a L_O da maneira indicada acima, na qual a BU é incorporada ao A_R como uma Unidade Básica cíclica é mostrada a título de exemplo, porém sem limitação por:



,

em que nessas porções $A_R(BU)-A_O$, BU é uma Unidade Básica cíclica de heterociclo cuja estrutura corresponde à aminoalquila de uma Unidade Básica acíclica em uma porção A_R (BU) na qual o nitrogênio básico da Unidade Básica foi formalmente ciclizado, pelo menos em parte, de volta através de R^{a2} para o átomo de carbono que é alfa para o nitrogênio succinimida de M^2 ao qual a Unidade Básica acíclica está conectada. A linha ondulada em cada uma das estruturas L_{SS} e L_S acima indica o sítio de ligação covalente de um átomo de enxofre de uma Unidade de Ligante derivada de um grupo funcional tiol reativo de um agente de direcionamento após a adição de Michael desse átomo de enxofre ao sistema de anel de maleimida de uma porção M^1 em um composto de Conector de Fármaco correspondente. O asterisco (*) em cada uma das estruturas acima indica o sítio de ligação covalente de uma Unidade de Fármaco às estruturas $–L_{SS}-L_O-$ e $-L_S-L_O-$ da fórmula $-M^2/M^3-A_R(BU)-A_O-L_O-$ em que a BU é cíclica ou acíclica. Uma vez

que o sistema de anel succinimida de M^2 é substituído assimetricamente devido ao seu substituinte tio, isômeros regioquímicos de porções amida de ácido succícnico (M^3), conforme definidos no presente documento que diferem em posição em relação ao grupo ácido carboxílico liberado podem resultar em hidrólise de M^2. Nas estruturas acima, o grupo funcional carbonila fixado ao L_O exemplifica um aprimorador de hidrólise [HE] conforme definido no presente documento no qual [HE] é o componente A_O indicado do L_{SS} ou L_S que é ligado covalentemente a $-A_R(BU)$ e L_O.

[00121] As porções $-M^3-A_R(BU)-$, em que BU é Unidade Básica acíclica ou cíclica, representam estruturas exemplificativas de porções ligantes autoestabilizadas (L_S), assim nomeadas devido ao fato de que essas estruturas têm menor probabilidade de eliminar o substituinte tio da Unidade de Ligante e, portanto, causam perda prematura dessa porção de direcionamento, em comparação às porções L_{SS} correspondentes da fórmula $M^2-A_R(BU)$. Sem se ater à teoria, acredita-se que a maior estabilidade resulta da maior flexibilidade conformacional em M^3 em comparação à M^2 que não restringe mais o substituinte tio em uma conformação favorável à eliminação de E2.

[00122] "Unidade básica", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, se refere a uma porção orgânica dentro de uma porção de conector de fármaco autoestabilizante (L_{SS}), conforme descrito no presente documento, que é transportada para uma porção L_S correspondente pela BU participando da base hidrólise catalisada do sistema de anel succinimida dentro de uma porção M^2 que compreende L_{SS} (isto é, catalisa a adição de uma molécula de água a uma das ligações carbonil-nitrogênio da succinimida). Em alguns aspectos, a hidrólise catalisada por base é iniciada sob condições controladas toleráveis pela Unidade de Ligante de direcionamento conectada ao L_{SS}. Em outros aspectos, a hidrólise catalisada por base é iniciada no contato do composto de

Conector de Fármaco composto de L_{SS} com um agente de direcionamento no qual a adição de Michael de um átomo de enxofre de um grupo funcional tiol reativo do agente de direcionamento compete efetivamente com a hidrólise da porção L_{SS} M^1 do composto de Conector de Fármaco. Sem se ater a qualquer teoria, os seguintes aspectos descrevem várias considerações para o projeto de uma Unidade Básica adequada. Em um desses aspectos, o grupo funcional básico de uma Unidade Básica acíclica e sua posição relativa no L_{SS} em relação ao seu componente M^2 são selecionados pela capacidade da BU de se ligar ao hidrogênio a um grupo carbonila do M^2, o que aumenta efetivamente sua eletrofilicidade e, portanto, sua suscetibilidade ao ataque da água. Em outro aspecto, essas seleções são feitas de modo que uma molécula de água, cuja nucleofilicidade é aumentada pela ligação de hidrogênio ao grupo funcional básico da BU, seja direcionada a um grupo carbonila M^2. Em um terceiro aspecto, essas seleções são feitas para que o nitrogênio básico na protonação não aumente a eletrofilicidade das carbonilas succinimidas por retirada indutiva de elétrons a uma extensão que promova a hidrólise prematura, exigindo compensação de um excesso indesejado de composto de Conector de Fármaco. Em um aspecto final desse tipo, alguma combinação desses efeitos mecanicistas contribui para a catálise da hidrólise controlada de L_{SS} para L_S.

[00123] Tipicamente, uma Unidade Básica acíclica, que pode atuar através de qualquer um dos aspectos mecanísticos acima, é compreendida de 1 átomo de carbono ou 2 a 6 átomos de carbono contíguos, mais tipicamente 1 átomo de carbono ou 2 ou 3 átomos de carbono contíguos, em que o(s) átomo(s) de carbono conectam o grupo funcional amino básico da Unidade Básica acíclica ao restante da porção de L_{SS} à qual está ligado. Para que o nitrogênio amina básico esteja na proximidade necessária para auxiliar na hidrólise de uma porção succinimida (M^2) à sua porção correspondente de amida de ácido succínico aberta em anel (M^3), a cadeia de carbono que

contém amina de uma Unidade Básica acíclica é tipicamente ligado ao AR do L_{SS} no carbono alfa dessa porção em relação ao sítio de ligação do AR ao nitrogênio succinimida de M^2 (e, portanto, ao nitrogênio maleimida de sua estrutura M^1-AR correspondente). Tipicamente, esse carbono alfa em uma Unidade Básica acíclica tem a(s) configuração(ões) estereoquímica(S) ou a configuração correspondente à do carbono alfa dos L-aminoácidos.

[00124] Conforme descrito anteriormente, a BU na forma acíclica ou a BU na forma ciclizada são tipicamente conectadas a M^1 ou M^2 de L_{SS} ou M^3 de L_S através de uma porção C_1-C_{12} alquileno opcionalmente substituída, na qual essa porção incorpora a Unidade Básica ciclizada ou é substituída pela Unidade Básica acíclica e está ligado ao nitrogênio maleimida ou succinimida de M^1 ou M^2, respectivamente, ou ao nitrogênio da amida de M^3. Em alguns aspectos, a porção de C_1-C_{12} alquileno que incorpora a Unidade Básica cíclica é ligada covalentemente ao L_O e ocorre tipicamente através da intermediação de um éter, éster, carbonato, ureia, dissulfeto, carbamato de amida ou outro grupo funcional, mais tipicamente através de um éter, grupo funcional amida ou carbamato, da A_O. De modo semelhante, a BU na forma acíclica está tipicamente conectada a M^1 ou M^2 de L_{SS} ou M^3 de L_S através de uma porção de C_1-C_{12} alquileno opcionalmente substituída, incluindo a substituição opcional por A_O, em que a unidade de alquileno é substituída pela Unidade Básica acíclica no mesmo carbono da porção C_1-C_{12} alquileno que está ligada ao átomo de nitrogênio imino do sistema de anel maleimida ou succinimida de M^1 ou M^2 ou o nitrogênio da amida de M^3 subsequente à hidrólise do sistema de anel succinimida de M^2.

[00125] Em alguns aspectos, uma Unidade Básica cíclica incorpora a estrutura de uma UN acíclica que cicliza formalmente uma Unidade Básica acíclica em uma C_1-C_{12} alquila (R^{a2}) opcionalmente substituída e ligada ao mesmo carbono alfa da Unidade Básica acíclica, formando assim um sistema de anéis espirocíclico para que uma Unidade Básica cíclica seja incorporada

na estrutura do AR em vez de ser um substituinte do AR como quando BU é acíclico. Nesses aspectos, a ciclização formal é para o nitrogênio amina básico de uma Unidade Básica acíclica, fornecendo assim uma Unidade Básica cíclica como um C_4-C_{12} espiro-heterociclo simétrico ou assimétrico opcionalmente substituído, dependendo dos comprimentos relativos da cadeia de carbono nos dois substituintes alfa de carbono e os locais de ciclização formal, nos quais o nitrogênio básico é agora um heteroátomo estrutural básico. Para que essa ciclização retenha substancialmente as propriedades básicas da Unidade Básica acíclica em uma Unidade Básica cíclica, o átomo de nitrogênio básico do nitrogênio da Unidade Básica acíclica deve ser o de uma amina primária ou secundária e não de uma amina terciária, pois isso resultaria em nitrogênio estrutural quaternizado no heterociclo da Unidade Básica cíclica. Nesse aspecto da ciclização formal de uma Unidade Básica acíclica em uma Unidade Básica cíclica, a fim de reter substancialmente a capacidade do nitrogênio básico de auxiliar na hidrólise de M^2 em M^3 na conversão de L_{SS} em L_S, a estrutura resultante da Estrutura Básica cíclica. A unidade desses ligantes primários normalmente terá seu nitrogênio básico localizado, de modo que não mais que três e tipicamente um ou dois átomos de carbono intervenientes estejam entre o átomo de nitrogênio básico e o carbono espiro alfa do componente AR. As unidades básicas cíclicas incorporadas nas porções AR e L_{SS} e L_S que tem essas como componentes são descritas adicionalmente pelas modalidades da invenção.

[00126] "Unidade de aprimoramento da hidrólise", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere ao grupo ou à porção de extração de elétrons que é um substituinte opcional de uma porção de L_{SS} e seu produto de hidrólise L_S. Uma unidade [HE] que aprimora a hidrólise é uma segunda Unidade Esticadora opcional (A_O) ou uma subunidade da mesma que, quando presente, é um substituinte de AR e, portanto, é outro componente do L_{SS}, em que AR é

ligado ao nitrogênio imida de uma porção M^2, portanto que o efeito de retirada de elétrons do HE pode aumentar a eletrofilicidade dos grupos succinimida carbonil naquela porção para sua conversão em uma porção M^3 de L_S. Em que AR incorpora ou é substituído por uma Unidade Básica cíclica ou uma Unidade Básica acíclica, respectivamente, o efeito potencial de HE nos grupos carbonila de M^2 para aumentar a taxa de hidrólise para M^3 por indução e o(s) efeito(s) mencionado(s) de qualquer tipo de BU é(são) ajustado(s) para que a hidrólise prematura de M^1 não ocorra em uma extensão apreciável durante a preparação de um Conjugado Ligante-Fármaco a partir de um composto de Conector de Fármaco composto pela estrutura de M^1-AR(BU)-[HE]-. Em vez disso, os efeitos combinados de BU e [HE] para promover a hidrólise (isto é, a conversão de uma porção -M^2-AR(BU)-[HE]- de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco em seu correspondente -M^3-AR (BU)-[HE]- em condições controladas (como quando o pH é propositadamente aumentado para diminuir a protonação da Unidade Básica) são de modo que não seja necessário um excesso molar indevido do composto de Conector de Fármaco para compensar a hidrólise de sua porção M^1. Portanto, a adição de Michael do átomo de enxofre de um grupo funcional tiol reativo do agente de direcionamento ao sistema de anel maleimida de M^1 que fornece uma Unidade de Ligante de direcionamento ligada a um sistema de anel succinimida de M^2, normalmente ocorre a uma taxa que efetivamente compete com Hidrólise M^1. Sem se ater a qualquer teoria, acredita-se que em pH baixo, como por exemplo, quando a amina básica da BU está na forma de um sal de TFA, a hidrólise prematura de M^1 em um produto Conector de Fármaco é muito mais lenta do que quando o pH é aumentado àquele adequado para catálise de bases com o uso de um agente tampão apropriado e que um excesso molar aceitável de composto de Conector de Fármaco possa compensar adequadamente qualquer perda devido à hidrólise prematura de M^1 que ocorre durante o curso do tempo para a conclusão ou quase conclusão da

adição de Michael de um átomo de enxofre do grupo funcional tiol reativo de um agente de direcionamento a uma porção M^1 de um composto do Conector de Fármaco.

[00127] Conforme discutido anteriormente, o aprimoramento da hidrólise de carbonila por qualquer tipo de Unidade Básica depende da basicidade do seu grupo funcional e da distância desse grupo funcional básico em relação aos grupos carbonila M^1/M^2. Normalmente, a Unidade de HE é uma porção carbonila (ou seja, cetona ou -C(=O)-) ou outro grupo funcional que contém carbonila localizado de forma ,distal ao final do AR que está ligado a M^2 ou M^3 derivado e que também fornece a conexão covalente de L_{SS} ou L_S ao conector secundário (L_O). Os grupos funcionais que contém carbonila que não a cetona inclui ésteres, carbamatos, carbonatos e ureias. Quando HE é um grupo funcional que contém carbonila que não seja cetona, a porção carbonila desse grupo funcional, cujo A_O é compreendido de ou consiste em e é compartilhada com o L_O, é tipicamente ligado a AR. Em alguns aspectos, a Unidade HE pode estar suficientemente distante dentro da AR do nitrogênio imida ao qual a AR também está ligada covalentemente, de modo que não seja observável nenhum efeito discernível ou menor na sensibilidade hidrolítica das ligações carbonila succinimida -nitrogênio de uma porção que contenha M^2, mas, em vez disso, é impulsionado principalmente pela BU.

[00128] "Unidade Esticadora", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção orgânica em um conector primário ou secundário de uma Unidade de Ligante que separa fisicamente a Unidade de Ligante de direcionamento de outros componentes intervenientes da Unidade de Ligante que são mais proximais à Unidade de fármaco. Uma Unidade Esticadora AR é um componente necessário em um vinculador primário L_{SS} ou L_S, pois fornece a Unidade Básica, embora as estruturas correspondentes às quais não

há BU conectada ou incorporada nela às vezes sejam indicadas como AR. A presença de uma primeira Unidade Esticadora opcional (A) de L_O e/ou segunda Unidade Esticadora opcional (A_O) de L_{SS}/L_S pode ser necessária quando houver alívio estérico insuficiente da Unidade de Ligante fornecido por um conector primário de L_{SS} ausente um ou ambos dessas Unidades de Esticadora opcionais para permitir o processamento eficiente de uma Unidade de Conector em uma porção de conector de fármaco quaternizada de um Conjugado Ligante-Fármaco para liberação de sua Unidade de fármaco citotóxica ou citostática quaternizada, como a liberação de uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi. Alternativamente, ou além do alívio estérico, esses componentes opcionais podem ser incluídos para facilitar a síntese na preparação de um composto de Conector de Fármaco. Uma primeira ou segunda Unidade Esticadora opcional (A ou A_O) pode ser cada uma independentemente uma única unidade distinta ou pode conter várias subunidades. Normalmente, A ou A_O é uma unidade distinta ou tem 2 a 4 subunidades distintas. Em alguns aspectos, A ou A_O, ou uma subunidade de qualquer uma delas, tem a fórmula –LP(PEG)- cujos grupos de variáveis são definidos em outros lugares.

[00129] Em alguns aspectos, além da ligação covalente ao M^1 de um composto de Conector de Fármaco ou M^2/M^3 de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco-Fármaco, a AR está ligada a um conector secundário opcionalmente através de A_O em que A_O, como um substituinte de AR e, portanto, um componente de L_{SS}/L_S é composto ou consiste em um grupo funcional que contém carbonila, que pode servir como uma unidade de aprimoramento da hidrólise (HE) para melhorar a taxa de conversão de L_{SS} em L_S, que é catalisada por uma Unidade Básica cíclica incorporada ao AR ou por uma Unidade Básica acíclica como um substituinte de AR. Em alguns desses aspectos, a AR na qual A_O está ausente ou o AR-A_O no qual o A_O está presente é ligado a um conector secundário (L_O) por meio de uma unidade

ramificada do L_O, caso na Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib, o índice n seja 2 ou mais, o que exige que o índice b seja 1. Em outros aspectos, se o subscrito n for 1, o que exige que o subscrito b seja 0, a AR será ligada a um conector secundário (L_O) opcionalmente por meio de uma segunda Unidade Esticadora (A_O) opcional do L_{SS} ou L_S, ou AR ou A_O será ligado a L_O através de uma primeira Unidade Esticadora opcional (A) de L_O, quando o índice a é 1 ou através de W quando o índice a é 0 e os componentes W, Y e D^+ são organizados linearmente (ou seja, organizados como -W-Y-D^+), em que W é uma unidade clivável de peptídeos. Ainda em outros aspectos, a AR na qual A_O está ausente ou a AR-A_O na qual A_O está presente no L_{SS} ou L_S está ligada a Y em uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula -Y(W')-, de modo que W, Y e D^+ são organizados ortogonalmente (isto é, organizados como -Y(W')- D^+), quando o subscrito a é 0, ou é ligado a A de L_O quando o subscrito a é 1.

[00130] Algumas Unidades de Conector em um composto de Conector de Fármaco ou Conjugado Ligante-Fármaco contêm a fórmula de -LP (PEG)-W-Y-, na qual o subscrito a é 1 e A, ou uma subunidade da mesma, na Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib é –LP (PEG)- e em que W é uma unidade clivável de peptídeos ou contém a fórmula -LP (PEG)-Y(W')- na qual o subscrito a é 1 e A, ou uma subunidade da mesma, na Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib é –LP (PEG)-, em que –Y(W')- é uma Unidade de Glicoronídeo na qual L^P é um Paralelo Unidade de conexão e PEG é uma unidade de PEG.

[00131] Normalmente, quando o subscrito a é 1, uma primeira Unidade Esticadora opcional (A) está presente e contém um átomo de carbono ou dois a seis átomos de carbono contíguos que conecta A a AR ou a uma segunda Unidade Esticadora opcional (A_O), dependendo da ausência ou presença de A_O, respectivamente, do conector primário, quando o subscrito b é 0 ou para B quando o subscrito b é 1, através de um grupo funcional e conecta A a W,

em que W é uma Unidade clivável de Peptídeo ou a Y de um Glicoronídeo Unidade, dentro do conector secundário através de outro grupo funcional. Em alguns aspectos da Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib, o índice a é 0, de modo que nenhuma primeira Unidade Esticadora está presente ou o índice a é 1 em que A é um α-aminoácido, um β-aminoácido ou outro resíduo ácido que contém amina, de modo que A esteja ligado a AR em que A_O esteja ausente, ou AR-A_O em que A_O esteja presente ou a B e a W ou Y de –Y(W')- através de grupos funcionais de amida. Em outros aspectos, A é ligado a A_O de AR, quando A_O está presente e consiste ou é compreendido de uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise (HE).

[00132] "Unidade de ramificação", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção orgânica trifuncional ou multifuncional que é um componente opcional de uma Unidade de Conector (LU). Uma Unidade de Ramificação (B) pode ser uma única unidade distinta ou pode ser compreendida de várias subunidades para fornecer os locais necessários de ligação covalente quando mais de uma Unidade de Fármacos citotóxicos ou citostáticos quaternizada, incluindo Unidades de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizadas, tipicamente 2, 3 ou 4, estão ligadas a uma Unidade de Ligante (LU) de uma porção de conector de fármaco quaternizada em um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de fármaco ou composto de Conector de Fármaco. Em um Conjugado Ligante-Fármaco da Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b ou um composto de Conector de Fórmula da Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib, a presença de uma Unidade de Ramificação é indicada quando o subscrito b de Bb é 1, o que ocorre quando inscrito n maior que 1 em qualquer uma dessas fórmulas estruturais. Uma Unidade de Ramificação é pelo menos trifuncional para ser incorporada a uma Unidade de Conector secundária (L_O) com duas Unidades de Fármaco quaternizadas fixadas. Nos

aspectos em que n é 1, uma Unidade de Ramificação não está presente, conforme indicado quando o subscrito b é 0. Os compostos conector de fármaco ou Conjugado Ligante-Fármaco com uma Unidade de Ramificação devido a várias unidades D^+ por LU têm Unidades de Ligação que contêm a fórmula -B-Aa-W-Y-, em que os subscritos a são 0 ou 1 e W é uma Unidade de Clivagem de Peptídeos ou possuem Unidades de Ligante que contêm a fórmula -B-Aa-Y(W')-, em que o subscrito a é 0 ou 1, em que –Y (W') nessa fórmula é uma Unidade de Glicoronídeo. Como A pode conter a fórmula –LP (PEG)-, nessas instâncias, as unidades vinculadas podem conter a fórmula -LP (PEG)-W-Y- ou -LP (PEG)-Y(W')- quando o subscrito b é 0 ou a fórmula -B -LP (PEG)-W-Y- ou –B-LP (PEG)-Y(W')- quando o subscrito b é 1.

[00133] Em alguns aspectos, um aminoácido natural ou não natural ou outro composto ácido que contém amina com uma cadeia lateral funcionalizada serve como uma Unidade de Ramificação ou subunidade da mesma. Em alguns aspectos, B é uma porção lisina, ácido glutâmico ou ácido aspártico na configuração L ou D, na qual o grupo funcional épsilon-amino, ácido gama-carboxílico ou ácido beta-carboxílico, respectivamente, junto de suas extremidades de ácido amino e carboxílico, interconecta B dentro do restante da LU e em duas de D^+.

[00134] "Unidade Clivável", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a uma porção orgânica que fornece um sítio reativo dentro de uma Unidade de Conector em que a reatividade para esse sítio é maior dentro ou ao redor de uma célula anormal, como uma hiperproliferação célula ou célula imune hiperestimulada, que em alguns aspectos se deve a uma quantidade maior de atividade enzimática ou não enzimática nesses locais, suficiente para resultar em número reduzido e/ou gravidade de eventos adversos tipicamente associados à administração de quantidade equimolar de fármaco, que se espera forneça um índice terapêutico desejado, em comparação a células

normais que normalmente não estão presentes no sítio ou estão distantes do sítio das células anormais, de modo que a ação no sítio reativo da Unidade de Conector resulte em exposição preferencial das células anormais a um composto citotóxico ou citostático, como o composto de NAMPTi, liberado a partir de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco que tem essa Unidade de Ligante. A exposição da liberação do composto de NAMPTi é iniciada por ação enzimática ou não enzimática na Unidade de Conector que tem essa Unidade Clivável. Em alguns aspectos da invenção, uma Unidade Clivável contém um sítio reativo clivável por uma enzima cuja atividade ou abundância é maior dentro ou ao redor das células hiperproliferativas, estimulantes do sistema imunológico ou outras células anormais em comparação às células normais ou nas proximidades das células normais que estão distantes do sítio das células anormais, o que resulta em número reduzido e/ou gravidade de eventos adversos tipicamente associados à administração de quantidade equimolar de fármaco livre. Em alguns desses aspectos da invenção, a Unidade Clivável é um substrato para uma protease, de modo que W na Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib é uma Unidade Clivável de Peptídeos, que em alguns aspectos é um substrato para uma protease reguladora. Em outros aspectos, a Unidade Clivável é uma Unidade de Glicoronídeo da fórmula –Y(W')- substituindo W na Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula 1b, Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib, em que a Unidade de Glicoronídeo é um substrato para uma glicosidase. Em qualquer um desses aspectos, a protease ou glicosidase às vezes está localizada intracelularmente em células-alvo (ou seja, o sítio reativo da Unidade Clivável é uma ligação peptídica ou uma ligação glicosídica, respectivamente, cliváveis pela protease ou glicosidase) ou o peptídeo ou ligação glicosídica da Unidade Clivável e tem capacidade para clivagem seletiva por uma protease reguladora intracelular, hidrolase ou glicosidase. Em alguns desses aspectos, é mais provável que o sítio reativo

seja operado enzimaticamente após a internalização celular de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco do ligante em uma célula anormal direcionada em comparação à ação enzimática das proteases séricas, hidrolases ou glicosidases.

[00135] Grupos funcionais que fornecem ligações cliváveis incluem, a título de exemplo e não limitação, grupos ácido carboxílico ou amino que formam uma ligação amida, como nas ligações peptídicas suscetíveis à clivagem enzimática por proteases produzidas ou excretadas preferencialmente por células anormais em comparação a células normais distantes do sítio das células anormais ou por uma protease reguladora dentro de uma célula-alvo. Outros grupos funcionais que fornecem ligações cliváveis são encontrados em açúcares ou carboidratos com uma ligação glicosídica que são substratos para glicosídeos, que às vezes podem ser produzidos preferencialmente por células anormais em comparação a células normais. Alternativamente, a enzima protease ou glicosidase necessária para o processamento da Unidade de Conector para liberar uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi não precisa ser produzida preferencialmente por células anormais em comparação a células normais, desde que a enzima de processamento não seja excretada pelas células normais até um ponto que causaria efeitos colaterais indesejados da liberação prematura de D^+ como o composto de NAMPTi. Em outros casos, a protease ou enzima glicosidase necessária pode ser excretada, mas para evitar a liberação prematura indesejada do fármaco, alguns aspectos da invenção de modo geral, exigem que a enzima de processamento seja excretada na vizinhança de células anormais e permaneça localizada naquele ambiente, produzido por células anormais ou células normais próximas em resposta ao ambiente anormal causado pelas células anormais. Nesse sentido, W como uma Unidade Clivável de Peptídeo ou W' de uma Unidade de Glicoronídeo é selecionado para ser preferencialmente acionado por uma protease ou

glicosidase, respectivamente, no ou dentro do ambiente de células anormais, em contrapartida a enzimas que circulam livremente. Nesses casos, é menos provável que um composto de Conjugado Ligante-Fármaco libere D^+ como um composto de NAMPTi nas proximidades de células normais não intencionais, nem seria internalizado de maneira apreciável em células normais que produzem intracelularmente, mas não excretam a enzima pretendida a ser acionado pelo composto internalizado do Conjugado Ligante-Fármaco, uma vez que essas células têm menos probabilidade de exibir uma porção direcionada necessária para a entrada por esse composto ou ter número de cópias suficiente dessa porção direcionada.

[00136] Em alguns aspectos, uma Unidade Clivável de Peptídeo (W) da Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib é compreendida de um aminoácido ou é composta ou consiste em uma ou mais sequências não sequenciais de amino ácidos que fornecem um substrato para uma protease presente dentro de células anormais ou uma protease localizada no ambiente dessas células anormais. Assim, W pode ser compreendido ou consistir em um dipeptídeo, tripeptídeo, tetrapeptídeo, pentapeptídeo, hexapeptídeo, heptapeptídeo, octapeptídeo, nonapeptídeo, decapeptídeo, undecapeptídeo ou dodecapeptídeo, incorporado em uma Unidade de Conector por meio de uma ligação amida a uma porção de PAB ou do tipo PAB de uma Unidade Espaçadora de autoimolação (Y) em que a porção peptídica fornece uma sequência de reconhecimento para essa protease. Em outros aspectos, W da Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib é substituído por -Y(W')-, às vezes denominado de Unidade de Glicoronídeo, em que W' é uma porção de carboidrato (Su) ligado a uma porção de PAB ou tipo PAB da Unidade Espaçadora de autoimolação (Y) da Unidade de Glicoronídeo por uma ligação glicosídica através de um heteroátomo opcionalmente substituído (E') que é clivável por uma glicosidase preferencialmente produzida por células

anormais, ou é encontrado nessas células às quais um composto de Conjugado Ligante-Fármaco que tem a Unidade Espaçadora e a porção de carboidratos tem entrada seletiva devido à presença da porção alvo nas células anormais.

[00137] "Unidade Espaçadora", conforme usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a um componente em um conector secundário (L_O) dentro de uma Unidade de Ligante de um Conjugado Ligante-Fármaco ou composto de Conector de Fármaco que está ligado covalentemente a uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada e, em alguns aspectos, também é ligado covalentemente a uma primeira Unidade Esticadora opcional (A) se o subscrito b for 0 na Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib ou em uma Unidade de ramificação (B) se o subscrito b for 1 em qualquer uma dessas fórmulas ou para uma segunda Unidade Esticadora opcional (A_O), se A e B estiverem ausentes (ou seja, os subscritos a e b forem ambos 0), ou para AR se nenhum desses outros componentes da Unidade de Conector estão presentes. Em alguns aspectos, Y é ligado covalentemente a W e D^+, em que W é uma Unidade Clivável de Peptídeos e Y tem capacidade para autoimolação, de modo que Y seja uma Unidade Espaçadora de autoimolação. Em outros aspectos, Y é um componente de uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W'), em que Y ligado a W' é uma Unidade Espaçadora de autoimolação para que D^+ seja liberado como um composto de NAMPTi após a clivagem da ligação glicosídica entre W' e Y.

[00138] Normalmente, em uma configuração, W, Y e D^+ são dispostos linearmente com D^+ ligado a Y na Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib, em que W é uma unidade clivável de peptídeos, de modo que a ação da protease após W inicia a liberação D^+ como um composto de NAMPTi. Normalmente, em outra configuração na qual um Conjugado Ligante-Fármaco contém uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')-, na qual W dentro de um conector secundário (L_O) da

Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I, Fórmula Ia ou a Fórmula Ib é substituída por essa Unidade, em que W' da Unidade de Glicoronídeo e D^+ estão covalentemente ligados a Y, em que Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação e Y, por sua vez, também está ligado a A, B, A_O ou L_R, dependendo da presença ou ausência de A, B e/ou A_O, de modo que W' seja ortogonal ao restante de L_O. Como antes, a ação da glicosidase é seguida pela autoimolação de Y para liberar D^+ como um fármaco citotóxico ou citostático livre, como um composto de NAMPTi, compreendido de uma heteroarila que contém nitrogênio no qual o nitrogênio estrutural não é mais quaternizado. Em qualquer configuração, Y também pode servir para separar o sítio de clivagem da Unidade de Clivagem de Peptídeos ou Glicoronídeo de D^+ para evitar interações estéricas dessa Unidade que interfeririam na clivagem de W/W'.

[00139] Normalmente, uma Unidade Espaçadora de autoimolação é composta ou consiste em uma porção de PAB ou do tipo PAB ligada a uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT, conforme definido no presente documento, para que o processamento enzimático da Unidade Clivável de Peptídeo ou Glicoronídeo ative a porção de PAB ou do tipo PAB de autoimolação para autodestruição, iniciando assim a liberação da Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada como composto de NAMPTi. Em alguns aspectos, uma porção de PAB ou tipo PAB de uma Unidade Espaçadora de autoimolação é ligada covalentemente a D^+ e W como uma unidade clivável de peptídeos através de um grupo funcional amida (ou anilida) clivável por uma protease, ao passo que em outros aspectos a porção de PAB ou tipo PAB é ligada covalentemente a D^+ e a W' de uma Unidade de Glicoronídeo através de uma ligação glicosídica clivável por uma glicosidase.

[00140] Em qualquer um desses aspectos, uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada é diretamente conectada à unidade PAB ou tipo PAB da Unidade Espaçadora de autoimolação através de um átomo de nitrogênio

estrutural quaternizado de um componente heterocíclico ou heteroaromático parcialmente insaturado que contém nitrogênio daquela unidade em que esse componente corresponde a ou é um bioisóstero da porção de piridinila da nicotinamida e permanece capaz de interagir com o homodímero de NAMPT enzimaticamente competente em seu sítio de ligação à nicotinamida quando a unidade de fármaco de NAMPT quaternizada é liberada a partir de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição como um inibidor de NAMPT Composto (NAMPTi). Tipicamente, o componente heterocíclico ou heteroaromático parcialmente insaturado que contém nitrogênio cujo átomo de nitrogênio é quaternizado, é o de uma Unidade Frontal de NAMPT (H_N), em que essa unidade tem capacidade para interagir com o homodímero de NAMPT enzimaticamente competente no sítio de ligação ocupado pelo heterociclo piridina de nicotinamida quando a unidade de fármaco de NAMPT quaternizada é liberada de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco como um composto de NAMPTi. Em alguns desses aspectos, o nitrogênio quaternizado é o de um sistema de anel heterocíclico ou heteroaromático parcialmente insaturado de 5 ou 6 membros que compreende H_N em um composto de NAMPTi de estrutura geral H_N-DA-I_N-T_N.

[00141] Em qualquer um dos aspectos acima, nos quais W é uma unidade clivável de peptídeo, a unidade PAB ou tipo PAB de uma Unidade Espaçadora de autoimolação (Y) é fixada a uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada e a W por uma amida ou grupo funcional anilida, e a ação enzimática sobre esse grupo funcional resulta na liberação de D^+ devido à autodestruição espontânea da porção PAB ou do tipo PAB de Y para fornecer um composto de NAMPTi, que às vezes tem a fórmula de H_N-DA-I_N -T_N, em que T_N, I_N, DA e H_N são conforme descrito no presente documento para compostos de NAMPTi ou unidades de fármaco NAMPT quaternizadas. Em outros aspectos, a porção de PAB ou tipo PAB de uma Unidade Espaçadora de autoimolação (Y) é fixada a uma Unidade de Fármaco (D^+) de

NAMPT quaternizada e W' de uma Unidade de Glicoronídeo através de uma ligação glicosídica, de modo que a clivagem enzimática dessa ligação inicia a liberação de D^+ devido à autodestruição espontânea da porção PAB ou do tipo PAB de Y para fornecer um composto de NAMPTi, que às vezes tem a fórmula de H_N-DA-I_N-T_N, em que H_N, DA, I_N e T_N são conforme definido no presente documento. Nesses casos, em que o sítio da quaternização é um átomo de nitrogênio estrutural de um sistema de anel heterocíclico parcialmente insaturado de 5 ou 6 membros, a liberação de D^+ resulta na aromatização desse sistema de anel, de modo que o composto de NAMPTi dessa liberação tenha um NAMPTi Unidade principal com um sistema de anel aromático de 5 ou 6 membros cujo átomo de nitrogênio estrutural não é mais quaternizado.

[00142] "Porção de autoimolação", conforme usado no presente documento, se refere a uma porção bifuncional dentro de uma Unidade Espaçadora (Y), em que a porção de autoimolação é ligada covalentemente a D^+ por meio de um nitrogênio estrutural quaternizado de um componente heterocíclico ou heteroaromático que contém nitrogênio parcialmente insaturado desse Unidade de fármaco quaternizada, em que esse componente corresponde à porção de química de piridinila da nicotinamida e tem capacidade para interagir com o homodímero de NAMPT enzimaticamente competente em seu sítio de ligação à nicotinamida quando a unidade de fármaco de NAMPT quaternizada é liberada a partir de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição como inibidor de NAMPT (NAMPTi), e também é ligado covalentemente a um resíduo de aminoácido de W, em que W é uma unidade clivável de peptídeos através de um heteroátomo opcionalmente substituído (J) ou a um heteroátomo glicosídico (E') heteroátomo opcionalmente substituído, ligado ao carboidrato porção (Su) de W' de uma unidade de glicuronídeo de fórmula –Y(W')- de modo que a porção de autoimolação incorpore esses componentes ligantes de fármacos

quaternizados em uma molécula tripartida normalmente estável, salvo quando seja ativada, em que tal substituição de J ou E' for permitida, desde que essa substituição seja consistente com as propriedades doadoras de elétrons necessárias para a autoimolação, conforme descrito no presente documento na ativação.

[00143] Na ativação, a ligação covalente a W na qual W é uma unidade clivável de peptídeos ou a ligação glicosídica de W' em uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- substituindo W é clivada, de modo que D^+ se separa espontaneamente da molécula tripartite por autodestruição do PAB ou do tipo PAB da Unidade Espaçadora de autoimolação, resultando na liberação de um composto de NAMPTi, que não tem mais nitrogênio quaternizado. Em qualquer um desses aspectos, a autodestruição de Y ocorre em alguns casos após a internalização celular de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco compreendido de uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada e uma Unidade de Ligante com uma Unidade Espaçadora de Autoimolação na qual sua porção de PAB ou tipo PAB está ligada a D^+.

[00144] Em alguns aspectos, um componente de uma Unidade Espaçadora de PAB ou tipo PAB de uma Unidade Espaçadora de autoimolação que intervém entre D^+ e o heteroátomo opcionalmente substituído J de Y, em que J é ligado a W como uma unidade clivável de peptídeo, tem a fórmula de -C_6-C_{24} arileno-$C(R^8)(R^9)$-, -C_5-C_{24} heteroarileno-$C(R^8)(R^9)$-, -C_6-C_{24} arileno-$C(R^8)=C(R^9)$- ou -C_5-C_{24} heteroarileno-$C(R^8)=C(R^9)$-, no qual o (hetero)arileno é opcionalmente substituído, em que R^8 e R^9 são conforme descritos pelas modalidades da invenção, e tipicamente é C_6-C_{10} arileno-CH_2- ou C_5-C_{10} heteroarileno-CH_2-, em que o (hetero)arileno é opcionalmente substituído por um grupo doador de elétrons.

[00145] Em outros aspectos, um componente intermediário de PAB ou do tipo PAB de uma Unidade Espaçadora de autoimolação (Y) em uma

Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- substituindo W e intervindo entre D^+ e o heteroátomo E opcionalmente substituído em W' tem a fórmula – C_6-C_{24} arileno-$C(R^8)(R^9)$-, -C_5-C_{24} heteroarileno-$C(R^8)(R^9)$-, -C_6-C_{24} arileno-$C(R^8)=C(R^9)$- ou -C_5-C_{24} heteroarileno-$C(R^8)=C(R^9)$-, no qual o (hetero)arileno é opcionalmente substituído e de modo geral, é C_6-C_{10} arileno-CH_2- ou C_5-C_{10} heteroarileno-CH_2- em que o (hetero)arileno é opcionalmente substituído por um grupo de retirada de elétrons, em que R^8 e R^9 são como descritos pelas modalidades da invenção, em que o (hetero)arileno central do componente intermediário também é substituído por –Aa-L_R em um composto de Conector de Fármaco, ou –Aa-L_R- em um composto de Conjugado Ligante-Fármaco, que tem uma Unidade de Ligante à base de Glicoronídeo e, caso contrário, é opcionalmente substituído, em que A é uma primeira Unidade Esticadora opcional, o subscrito a é 0 ou 1 e L_R é um vinculador primário. Nesses aspectos -Aa-L_R- é ligado ao (hetero)arileno central através de um heteroátomo opcionalmente substituído (J') ou grupo funcional compreendido de J' que é selecionado independentemente de E'.

[00146] Em qualquer aspecto, o componente intermediário do PAB ou do tipo PAB de uma Unidade Espaçadora de autoimolação tem capacidade para sofrer fragmentação para formar um meteto de iminoquinona ou estrutura relacionada por eliminação de 1,4 ou 1,6 com liberação concomitante de D^+ na clivagem da ligação clivável da protease entre J e W ou na clivagem da ligação clivável da glicosidase de W'. Em alguns aspectos, uma Unidade Espaçadora de autoimolação com o componente central (hetero)arileno mencionado acima ligado a J ou a W' e –Aa-L_R- é exemplificada por uma porção de álcool p-aminobenzílico (PAB) opcionalmente substituído, orto ou porção para-aminobenzilacetal ou resíduos de outros compostos aromáticos que são eletronicamente semelhantes ao grupo PAB (ou seja, tipo PAB) como derivados de 2-aminoimidazol-5-metanol (consultar, por exemplo, Hay et al., 1999, Bioorg . Med. Chem. Lett.

9: 2237) ou aqueles em que o grupo fenila do radical álcool p-aminobenzílico (PAB) é substituído por um heteroarileno.

[00147] Em uma Unidade de Glicoronídeo, o (hetero)arileno central ao qual W' e -C(R^8)(R^9)-D^+ ou -C(R^8)=C(R^9)-D^+ estão ligados às vezes é substituído por um grupo de retirada de elétrons que às vezes pode aumentar a taxa de clivagem glicosídica, mas pode diminuir a taxa de fragmentação da Unidade Espaçadora de imunidade de autoimolação para liberar D^+ como um composto de NAMPTi devido à desestabilização do intermediário quinona-meteto produzido como subproduto obrigatório desse fragmentação.

[00148] Sem se ater a qualquer teoria, um carbono aromático do grupo arileno central ou heteroarileno de uma unidade PAB ou do tipo PAB de uma Unidade Espaçadora de autoimolação em Unidade de Conector com base em unidade Clivável de Peptídeo é substituído por J, em que o heteroátomo doador de elétrons de J é fixado ao sítio de clivagem de W em uma Unidade de Conector com base em unidade Clivável de Peptídeo para que a capacidade de doação de elétrons desse heteroátomo seja atenuada (ou seja, a capacidade de EDG é mascarada pela incorporação de uma porção de PAB ou do tipo PAB de uma Unidade Espaçadora de Autoimolação na Unidade de Ligante à base de clivagem de peptídeos). O outro substituinte necessário do hetero (arileno) é um carbono benzílico opcionalmente substituído que é fixado à Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada (D^+), em que o carbono benzílico é fixado a outro átomo de carbono aromático do (hetero)arileno central, em que o carbono aromático que contém o heteroátomo doador de elétrons atenuado é adjacente a (isto é, relação 1,2) ou duas posições adicionais removidas (isto é, relação 1,4) daquele outro átomo de carbono aromático.

[00149] De modo semelhante, em uma Unidade de Conector à base de Glicoronídeo, o grupo (hetero)arileno central de uma unidade PAB ou tipo PAB de sua Unidade Espaçadora de autoimolação é substituído por W'

através de uma ligação glicosídica em que a capacidade de doação de elétrons da opção o heteroátomo substituído (E') dessa ligação é atenuado (isto é, a capacidade de EDG é mascarada pela incorporação do porção de PAB ou do tipo PAB de uma Unidade Espaçadora de autoimolação em uma Unidade de Conector à base de Glicoronídeo). Os outros substituintes necessários do hetero(arileno) são (1) o restante da Unidade de Conector da fórmula –Aa-L_R em um Composto de Conector de Fármaco ou –Aa-L_R- no composto de Conjugado Ligante-Fármaco de fármaco, em que o restante da Unidade de Conector é fixado a um segundo átomo de carbono aromático do (hetero)arileno central e (2) a um carbono benzílico que é fixado à Unidades de Fármaco de NAMPT quaternizada (D^+), em que o carbono benzílico é fixado a um terceiro átomo de carbono aromático da central (hetero)arileno, em que o carbono aromático que carrega o heteroátomo doador de elétrons atenuado é adjacente (isto é, relação 1,2) ou duas posições adicionais removidas (isto é, relação 1,4) desse terceiro átomo de carbono aromático.

[00150] Em qualquer tipo de Unidade de Conector, o heteroátomo EDG é escolhido de modo que, após o processamento do sítio de clivagem de W como uma Unidade Clivável de Peptídeos ou W' de uma Unidade de Glicoronídeo substituindo W, a capacidade de doação de elétrons do heteroátomo mascarado seja restaurada, acionando assim uma eliminação de 1,4 ou 1,6 para expelir –D^+ como um composto de NAMPTi do substituinte benzílico. As porções de autoimolação exemplificativas, porém sem limitação, e a Unidade Espaçadora de autoimolação que têm essas porções de autoimolação são exemplificadas pelas modalidades da invenção.

[00151] O "Composto de NAMPTi", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, se refere a um composto capaz de exercer um efeito terapêutico por inibição da nicotinamida fosforibosiltransferase intracelular (NAMPT), que está presente em sua forma enzimaticamente ativa como um homodímero. Um

composto de NAMPTi ou seu derivado normalmente se liga a um túnel estreito (15 x 6 angstroms) na interface entre os dois monômeros do dímero NAMPT enzimaticamente competente, no qual as sequências de aminoácidos dos monômeros são dispostas de maneira não paralela, e às vezes é dividido em quatro componentes: uma Unidade Frontal de NAMPT (H_N), uma Unidade de Doador-Aceitador (DA), uma unidade de interconexão (I_N) e uma Unidade Traseira (T_N) organizadas na ordem conforme indicado. Tipicamente, um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N é incorporado ou corresponde em estrutura a uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada da fórmula H_N^+-DA-I_N-T_N por ter um átomo de nitrogênio estrutural quaternizado de um sistema de anel heterocíclico ou heteroaromático parcialmente insaturados que contém nitrogênio que compreende H_N^+.

[00152] Os compostos de NAMPTi úteis para a prática da invenção incluem os descritos em Roulston, A. e Shore, GC (2016) "New Strategies to maximize therapeutic opportunities for NAMPT inhibitors in oncology" Mol. Cell. Oncol. 3 (1): e1052180; Sampath, D. et al. (2015) "Inhibition of nicotinamide phosphoribosyl-transferase (NAMPT) as a therapeutic strategy" Pharmacol Ther. 151: 16 a 31; Zak, M. et al. (2015) "Identification of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) transferase inhibitors with no evidence of CYP3A4 time-dependent inhibition and improved aqueous solubility" Bioorg. Med. Chem. Lett. 25: 529 a 541; Giannetti, A.M. et al. (2014) "Fragment-based identification of amides derived from trans-2-(pyridin-3-yl)cyclopropane carboxylic acid as potent inhibitors of human nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)" J. Med. Chem. 57: 770 a 792; Christensen, M.K. et al. (2013) "Nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitors, design, preparation, and structure-activity relationships" J. Med. Chem. 56: 9.071 a 9.088; Dragovich, P.S. et al. "Fragment-based design of 3-aminopyridine-derived amides as potent inhibitors of human nicotinamide

phosphoribosyltransferase (NAMPT)" Bioorg. Med. Chem. Lett. 24: 954 a 962; Zheng, X. (2013) "Structure-based discovery of novel amide-containing nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors" J. Med. Chem. 56: 6.413 a 6.433; Galli, U. et al. (2013) "Medicinal chemistry of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors" J. Med. Chem. 56: 6.279 a 6.296; Gunzner-Toste, J. et al. (2013) "Discovery of potent and efficacious urea-containing nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors with reduced CYP2C$_9$ inhibition properties" Bioorg. Med. Chem. Lett. 23: 3.531 a 3.538; You, H. et al. (2011) "Design, synthesis and X-ray crystallographic study of NAmPRTase inhibitors as anti-cancer agents" Eur. J. Med. Chem. 46: 1.153 a 1.164; Lockman, J.W. et al. (2010) "Analogues of 4-[(7-bromo-2-methyl-4-oxo-3H-quinazolin-6-yl)methylprop-2-ynylamino]-N-(3-pyridylmethyl)benzamide (CB-30865) as potent inhibitors of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)" J. Med. Chem. 53: 8.734 a 8.746; Colombano, G. et al. "A novel potent nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitor synthesized by click chemistry" J. Med. Chem. 53: 616 a 623; Galli, U. et al. (2008) "Synthesis and biological evaluation of isosteric analogues of FK866, an inhibitor of NAD salvage" ChemMedChem 3: 771 a 779 cujas estruturas são incorporadas especificamente no presente documento a título de referência.

[00153] "Unidade de fármaco de NAMPT quaternizada", conforme usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a um componente de um Conjugado Ligante-Fármaco de fármaco ou de um composto de Conector de Fármaco que está ligado covalentemente a um composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou Unidade de Conector através de um átomo de nitrogênio quaternário da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada e é liberado desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou Conector de Fármaco como um composto de NAMPTi subsequente à ação enzimática ou não enzimática necessária na

Unidade de Conector para ativação de sua Unidade Espaçadora de autoimolação para que o átomo de nitrogênio não seja mais quaternizado.

[00154] "Unidade Frontal de NAMPT", conforme usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a um componente do composto de NAMPTi que é ligado covalentemente a ou incorpora, pelo menos em parte, a Unidade de Doador-Aceitador desse composto e tem capacidade para interagir com o sítio de ligação da NAMPT enzimaticamente competente, normalmente ocupado por nicotinamida antes de sua conversão enzimática em mononucleotídeo de nicotinamida (NMN) e é tipicamente um C_5-C_{24} heteroarila ou uma C_8-C_{24} heterociclila parcialmente insaturado ou parcialmente aromático, opcionalmente substituído, em que ambos são compostos de um sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído, um átomo de nitrogênio estrutural do qual, em alguns aspectos, é o sítio de quaternização para uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada, que incorpora ou corresponde ao composto de NAMPTi.

[00155] Nos aspectos em que a Unidade Frontal de NAMPT (H_N) incorpora pelo menos parte da Unidade de Doador-Aceitador (DA), essa incorporação assume de modo geral a forma de um sistema de anel exocíclico heteroaromático de 5 ou 6 membros ou parcialmente aromático ou parcialmente insaturado fundido a um sistema de anel heteroaromático de NN que contém 5 ou 6 membros opcionalmente substituído, em nitrogênio, no qual a Unidade de DA é formalmente ciclizada, pelo menos em parte, de volta a um átomo de carbono estrutural adjacente desse sistema de anel, para definir uma Unidade H_N-DA. Normalmente, nesses casos, quando H_N é um sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros opcionalmente substituído, a ciclização de DA de volta a esse sistema de anel fornece uma porção de H_N-DA na forma de um sistema de anel fundido 6,5 ou 6 parcialmente ou totalmente aromático.

[00156] Em alguns aspectos, a Unidade H_N tem capacidade para interagir com Phe 193 em um monômero de NAMPT e/ou Tyr 18' do outro monômero quando esses monômeros formam um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente e em que cada monômero de NAMPT tem a sequência de aminoácidos de NCBI Sequência de referência NP_005737.1. Essa interação ocorre tipicamente por uma interação de empilhamento π-π com uma ou ambas as cadeias laterais aromáticas desses dois resíduos de aminoácidos. A C_5-C_{24} heteroarila que contém nitrogênio ou C_9-C_{24} heterociclila parcialmente insaturada é tipicamente fracamente básico ou permanece sem carga sob condições fisiológicas normais. Por conseguinte, uma Unidade de H_N tem tipicamente um pKa que está em uma faixa de cerca de -2 a cerca de 7 e inclui um mimético de piridina conforme descrito no presente documento. Essas e outras unidades H_N são ainda descritas pelas modalidades da invenção.

[00157] "Unidade Frontal da NAMPT quaternizada", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a um componente da Unidade de Fármacos da NAMPT quaternizada que é covalentemente conectada ou incorpora pelo menos em parte a Unidade de Doador-Aceitador desse composto e após a liberação de um composto de Conector de Fármaco ou Conjugado Ligante-Fármaco é convertido em uma Unidade Frontal de NAMPT de um composto de NAMPTi capaz de interagir com o sítio de ligação do homodímero de NAMPT enzimaticamente competente, normalmente ocupado pela nicotinamida antes da sua conversão enzimática em mononucleotídeo de nicotinamida (NMN). Em alguns aspectos, a quaternização de um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel heteroaromático que contém 5 ou 6 membros de H_N ou H_N-DA- resulta em H_N^+ ou H_N^+-DA-, no qual a aromaticidade desse sistema de anel heteroaromático é mantida. Em outros aspectos, essa quaternização, que resulta em uma Unidade Frontal

quaternizada (H_N^+) quaternizada, interrompe a aromaticidade do H_N, de modo a formar um sistema de anel heterocíclico parcialmente insaturado, mas ao ser liberado a partir de um composto de Conector de Fármaco ou Conjugado Ligante-Fármaco, a aromaticidade é restaurada. Ainda em outros aspectos, o átomo de nitrogênio estrutural fracamente básico da quantidade de piridina de um mimético de piridina é o sítio de quaternização de uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada.

[00158] "Mimético de piridina", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a uma Unidade Frontal da NAMPT (H_N) na qual a C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída ou a C_8-C_{24} heterociclila parcialmente aromática ou insaturada dessa unidade têm um átomo de nitrogênio aromático estrutural com um pKa entre cerca de -2 a cerca de 7 e nenhum outro átomo de nitrogênio com um pKa maior que 7 e, portanto, é pouco básico e tem capacidade para interagir com o sítio de ligação à nicotinamida do homodímero de NAMPT enzimaticamente competente por interações que incluem aqueles envolvidos pela quantidade de piridina da nicotinamida. Os miméticos de piridina como Unidades de H_N incluem piridin-3-ila e piridin-4-ila, opcionalmente substituídos e/ou opcionalmente fundidos com uma C_5 heteroarila opcionalmente substituída ou um C_6 hetero(arila) opcionalmente, quando apropriado, em que a piridinila é fixada à Unidade Aceitadora Doadora (DA) por um átomo de carbono aromático estrutural dessa unidade, com ciclização opcional de volta a um átomo de carbono aromático estrutural adjacente. Esses e outros miméticos de piridina e suas Unidades de Fármaco NAMPT quaternizados relacionados são ainda descritos pelas modalidades da invenção.

[00159] Em alguns aspectos, a DA é ciclizada opcionalmente de volta ao mimético da piridina, que é tipicamente composto de um sistema de anel que contém nitrogênio com 6 membros aromáticos, em um átomo de carbono

estrutural adjacente desse sistema de anel formalmente através de um heteroátomo de DA ou através de um heteroátomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, opcionalmente substituído que é introduzido entre H_N e DA. De todo modo, como resultado dessa ciclização formal, pelo menos parte da Unidade de Doador-Aceitador (DA) é incorporada em H_N tipicamente na forma de um sistema de anel heteroaromático de 5 membros substituídos opcionalmente ou um sistema de anel não aromático de 6 membros substituídos opcionalmente de modo a definir H_N-DA que têm tipicamente um sistema de anel fundido 6,5 completamente aromático ou um sistema de anel parcialmente fundido 6,6 opcionalmente substituído. Nesses casos, um heteroátomo opcionalmente substituído, introduzido para essa ciclização formal, inclui –O-, $S(=O)_{0-2}$ e os da fórmula –N(R)-, em que R é hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, C_{24}-C_6 arila opcionalmente substituída e C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída. Em outros aspectos, essa unidade é opcionalmente ciclizada de volta formalmente ao mimético da piridina, que tipicamente compreende um sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros opcionalmente substituído, em um átomo de carbono estrutural adjacente desse sistema de anel através de um metileno opcionalmente substituído, introduzido entre H_N e DA. Essa ciclização formal também resulta na incorporação parcial da Unidade de Doador-Aceitador (DA) à H_N, porém realiza isso tipicamente na forma de um sistema de anel de 5 membros não aromático opcionalmente substituído, de modo a definir uma unidade H_N-DA tipicamente opcional sistema de anel fundido 6,5 parcialmente aromático substituído.

[00160] "Unidade de Doador-Aceitador de NAMPT", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a um componente de um composto de NAMPTi ou de uma Unidade de Fármaco de NAMPT (D^+) quaternizada que está ligada a ou é incorporada pelo menos em parte à composição desse composto de Unidade

Frontal de NAMPT (H_N) ou Unidade Frontal de NAMPT quaternizada (H_N^+) de D^+ e também está ligada a uma Unidade de interconexão (I_N). As combinações de H_N/H_N^+ e DA com ou sem a dita incorporação por ciclização formal são representadas pela fórmula de H_N-DA ou H_N^+-DA. Uma Unidade de Doador-Aceitador (DA) é compreendida de um grupo funcional de doador ou aceitador de ligação de hidrogênio opcionalmente substituído, em que um heteroátomo desse grupo funcional está ligado ao H_N/H_N^+, ou DA é uma unidade orgânica composta desse grupo funcional, em que um átomo de carbono dessa unidade orgânica está ligado covalentemente à H_N/H_N^+, que em alguns aspectos é o átomo de carbono ao qual o grupo funcional de doador ou aceitador da ligação de hidrogênio está ligado. Nesses aspectos, a fixação do heteroátomo ou átomo de carbono de DA é a um átomo de carbono aromático estrutural na posição 2 ou 3 de um sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 5 membros que compreende H_N/H_N^+, ou na posição 3 ou 4 de sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros cuja H_N é compreendida, ou na posição 3 ou 4 do sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio quaternizado de 6 membros cuja H_N^+ é compreendida.

[00161] Em alguns aspectos, a aromatização do sistema de anéis heteroaromáticos cuja H_N é compreendida é mantida na quaternização, com ciclização formal opcional da Unidade de Doador-Aceitador (DA) de volta a um átomo de carbono estrutural adjacente de qualquer sistema de anéis heteroaromáticos que contém nitrogênio dos quais H_N/H_N^+ é compreendido de um heteroátomo de DA ou por um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído ou um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre opcionalmente substituído introduzido ou na posição 3 ou 4 do sistema de anel heterocíclico parcialmente insaturado que contém nitrogênio quaternizado de 6 membros do qual H_N^+ é composto. Em outros aspectos em que há ciclização formal da Unidade de Doador-Aceitador (DA), a

aromatização do sistema de anéis heteroaromáticos da H_N é interrompida na quaternização.

[00162] Em qualquer um dos aspectos, a dita ciclização formal é tipicamente para um sistema de anel que contém nitrogênio com 6 membros opcionalmente substituído, do qual H_N/H_N^+ é composto para definir uma porção H_N-DA ou H_N^+-DA, tipicamente com uma porção opcionalmente substituída, parcialmente aromática ou totalmente aromática sistema de 6,5 ou 6,6 anéis fundidos. Nesses aspectos, a dita ligação de DA a H_N-DA é em relação a um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel aromático que contém 5 ou 6 membros e em que a dita ciclização opcional de DA a H_N-DA é tipicamente adjacente átomo de carbono do sistema de anéis heteroaromáticos que contém nitrogênio com 6 membros. Em qualquer um dos aspectos mencionados acima da ciclização formal de DA para H_N-DA, a dita ciclização formal ocorre para reter substancialmente a capacidade de ligação de hidrogênio do grupo funcional de doador ou aceitador de DA existente antes dessa ciclização.

[00163] Em alguns aspectos, o grupo funcional de doador ou aceitador da ligação de hidrogênio é ou é composto de um grupo funcional amida opcionalmente substituído, de modo que DA seja capaz de interagir no sítio de ligação à nicotinamida com uma ou mais das mesmas interações que o grupo funcional amida da nicotinamida e é assim capaz de interagir com Ser 275 de um monômero de NAMPT de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente, em que cada monômero de NAMPT tem a sequência de aminoácidos da sequência de referência NCBI NP_005737.1. Essa interação normalmente ocorre com a cadeia lateral hidroxila desse resíduo de aminoácido através da ligação de hidrogênio e/ou tem capacidade para interagir com um ou mais resíduos de aminoácidos selecionados a partir do grupo que consiste em Asp 219, Ser 241 e Val 242, diretamente por ligação de hidrogênio ou indiretamente através de rede(s) de ligação de

hidrogênio envolvendo a intermediação da(s) molécula(s) de água. Essas e outras unidades DA são ainda descritas pelas modalidades da invenção.

[00164] "Doador-Aceitador de acrilamida", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a um subconjunto de unidades aceitadoras de doador (DA) em um composto de NAMPTi ou uma unidade quaternizada de fármaco (D^+) NAMPT incorporando ou correspondendo a esse composto de NAMPTi, que tem um C_2-C_{20} alquenileno opcionalmente substituído, no qual um dos carbonos sp^2 que define o mesmo como um teor de alquenileno é ligado ao carbono carbonila de um grupo funcional amida opcionalmente substituído, cujo átomo de nitrogênio é o sítio de fixação à Unidade de Interconexão (I_N) de NAMPT, e na qual outro carbono sp^2 da porção alquenileno que é distal ao grupo funcional amida é o sítio de ligação covalente dessa Unidade de DA ao sistema de anel heteroaromático de nitrogênio que contém 5 ou 6 membros opcionalmente substituídos cuja H_N/H_N^+ está compreendida e em que a aromaticidade de H_N está retida na quaternização ou no nitrogênio quaternizado de 6 membros opcionalmente substituído que contém nitrogênio parcialmente insaturado sistema de anel aromático cuja H_N^+ está compreendida e no qual a aromaticidade da H_N é interrompida na quaternização.

[00165] Quando uma Unidade de DA de acrilamida é formalmente ciclizada, pelo menos em parte, de volta a um átomo de carbono estrutural adjacente do sistema de anel heteroaromático de NN que contém nitrogênio opcionalmente substituído, normalmente o faz para um sistema de anel heteroaromático de 6 membros, do qual o H_N é composto através do átomo de carbono sp^2 da porção alquenileno proximal ao grupo funcional amida por meio de um heteroátomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, opcionalmente substituído, introduzido entre esse átomo de carbono sp^2 proximal e o átomo de carbono adjacente, de modo a definir um sistema de anel heteroaromático

de 5 membros fundido ao sistema de anel heteroaromático que contém H_N de 6 membros e nitrogênio. Os bioisósteros de tais unidades doadoras aceitadoras estão incluídos na definição de uma unidade de doador-aceitador de acrilamida e é uma porção orgânica que é estérica e funcionalmente equivalente a esse tipo de Unidade de DA, juntando as unidades H_N/H_N^+ e I_N, mantendo uma pluralidade de interações atribuíveis ao grupo funcional amida da estrutura parental na interface de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente.

[00166] "Mimético de nicotinamida", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a H_N-DA- de um composto de NAMPTi ou H_N^+-DA- de uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada que incorpora ou corresponde a esse composto, na qual o DA está ligado a uma Unidade de Interconexão desse composto e no qual H_N é um mimético de piridina e H_N^+ é a sua versão quaternizada, e o DA está ligado à posição 3 em relação a um átomo de nitrogênio estrutural fracamente básico do mimético de piridina, que em alguns aspectos é o sítio da quaternização em uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada, e em que o mimético de piridina de H_N e o grupo funcional de doador ou aceitador de ligação de hidrogênio de DA no composto de NAMPTi liberado tem capacidade para interagir no sítio de ligação à nicotinamida de um NAMPT enzimaticamente competente homodímero com uma ou mais das mesmas interações que os grupos funcionais piridina e amida da nicotinamida, conforme descrito anteriormente quando o D^+ é liberado como um composto de NAMPTi.

[00167] "Unidade Traseira de NAMPT", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a um componente de um composto de NAMPTi ou de uma Unidade de Fármaco de NAMPT (D^+) quaternizada que incorpora ou corresponde a esse composto, que está ligado à interconexão (I_N) desse composto Unidade.

T_N, em alguns aspectos, é ou é compreendido de um resíduo de aminoálcool opcionalmente substituído ou um resíduo álcool ácido carboxílico opcionalmente substituído, cujo átomo de nitrogênio amino ou carbono carbonila está ligado a I_N ou ao restante de T_N que está ligado a I_N . Em outros aspectos, T_N é ou é composto de uma porção benzamida opcionalmente substituída, cujo átomo de nitrogênio da amida está ligado a I_N ou ao restante de T_N que está ligado a I_N, com ciclização opcional desse átomo de volta a I_N ou ao o restante de T_N em que a ciclização opcional está incluída na fórmula de I_N-T_N. Ainda em outros aspectos, T_N é ou é composto de uma porção de arila ou biarila. As porções de arila T_N incluem aquelas que têm um C_6-C_{24} arileno ou um C_5-C_{24} heteroarileno e as porções de biarila T_N incluem aquelas que têm arilenos C_6-C_{24} selecionados ou heteroarilenos C_5-C_{24} ou uma combinação dos mesmos. Em qualquer um dos aspectos acima, nos quais um restante de T_N está ligado a I_N, esse restante é tipicamente um heteroalquileno C_2-C_{20} opcionalmente substituído ou um heterociclo C_3-C_{20} opcionalmente substituído ou uma combinação dos mesmos, mais tipicamente um C_2-C_7 heteroalquileno ou um C_5-C_6 heterociclo ou uma combinação dos mesmos. Nesses aspectos, o heterociclo C_3-C_{20} ou C_5-C_6 heterociclo é tipicamente saturado ou parcialmente insaturado. Em algum aspecto, o T_N é substituído por um grupo funcional polar, como –OH ou $–NH_2$, que se projeta para o espaço acessível a solventes e, em alguns casos, pode se envolver na ligação de hidrogênio dentro da bolsa de ligação do homodímero de NAMPT enzimaticamente competente.

[00168] Em alguns aspectos, T_N ou -I_N-T_N tem capacidade para se envolver em uma ou mais interações com uma região de fenda hidrofóbica formada por Ile 309, Pro 307, Val 350, Ile 378 e Ala 379 e/ou tem capacidade para interagir com um ou mais resíduos de aminoácidos selecionados a partir do grupo que consiste em Tyr 188, Lys 189, Ala 379, Asn 377, Glu 376, Val 350, Arg 349 e Pro 307 de um monômero de NAMPT de um homodímero de

NAMPT enzimaticamente competente em que cada monômero de NAMPT tem o amino sequência ácida da sequência de referência NCBI NP_005737.1. Essas e outras unidades T_N são ainda descritas pelas modalidades da invenção.

[00169] "Unidade de Interconexão de NAMPT", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a um componente de um composto de NAMPTi ou a um derivado do mesmo ou de uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada desse composto ou derivado que interconecta suas Unidades de Aceitador-Doador (DA) e Traseira (T_N). Em alguns aspectos, a I_N de modo geral, se envolve em interações de Van der Waals com cadeias laterais de aminoácidos hidrofóbicos que revestem o túnel na região entre as unidades de DA e Traseiras e permitem que a Unidade Traseira se envolva em uma ou mais das interações mencionadas acima para ancorar o composto de NAMPTi na interface do dímero. Tipicamente, o comprimento da Unidade de Interconexão também é selecionado para permitir a projeção de T_N em direção ao espaço acessível ao solvente na ligação de um composto de NAMPTi a um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente. Para esse fim, I_N normalmente tem ou é compreendido de um resíduo hidrofóbico selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_8 alquileno, C_6-C_{24} arileno ou uma combinação dos mesmos, em que o terminal do resíduo hidrofóbico distal ao sítio de ligação ao H_N-DA é opcionalmente funcionalizado para conexão à unidade T_N. Essas funcionalidades incluem –O-, -$S(=O)_{1,2}$ e –C(=O)-. Em outros aspectos, I_N é adicionalmente compreendida de um C_2-C_{12} heteroalquileno opcionalmente substituído ou um C_5-C_{20} heterociclo opcionalmente substituído que em alguns aspectos é opcionalmente funcionalizado para ligação covalente a T_N. Embora o resíduo hidrofóbico de I_N possa ser capaz de interações hidrofóbicas na interface de dímero enzimaticamente competente entre dois monômeros de NAMPT, essas

interações podem não contribuir significativamente para a ligação de um composto de NAMPTi à enzima, portanto, a capacidade de I_N em um fármaco NAMPT quaternizado liberado A unidade para essas interações em alguns aspectos é considerada opcional. As unidades de I_N são adicionalmente descritas pelas modalidades da invenção.

[00170] "Neoplasia hematológica", conforme usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a um tumor de células sanguíneas que se origina de células de origem linfoide ou mieloide e é sinônimo do termo "tumor líquido". As neoplasias hematológicas podem ser categorizadas como indolentes, moderadamente agressivas ou altamente agressivas.

[00171] "Linfoma", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere à neoplasia hematológica que, de modo geral, se desenvolve a partir de células hiperproliferativas de origem linfoide. Às vezes, os linfomas são classificados em dois tipos principais: Linfoma de Hodgkin (HL) e linfoma não Hodgkin (NHL). Os linfomas também podem ser classificados de acordo com o tipo de célula normal que mais se assemelha às células cancerosas, de acordo com marcadores fenotípicos, moleculares ou citogênicos. Os subtipos de linfoma sob essa classificação incluem, sem limitação, neoplasias de células B maduras, neoplasias de células T maduras e células natural killer (NK), linfoma de Hodgkin e distúrbios linfoproliferativos associados à imunodeficiência. Os subtipos de linfoma incluem linfoma linfoblástico precursor de células T (às vezes denominado de leucemia linfoblástica desde que os linfoblastos de células T são produzidos na medula óssea), linfoma folicular, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células do manto, linfoma linfoide crônico de células B (às vezes denominada de leucemia devido ao envolvimento periférico do sangue), linfoma MALT, linfoma de Burkitt, micose fungoide e sua variante mais agressiva da doença de Sézary,

linfomas periféricos de células T não especificados anteriormente, esclerose nodular do linfoma de Hodgkin e subtipo de celularidade mista de linfoma de Hodgkin.

[00172] "Leucemia", conforme usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a uma neoplasia hematológica que de modo geral, se desenvolve a partir de células hiperproliferativas de origem mieloide e inclui, sem limitação, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) , leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia mieloide crônica (LMC) e leucemia monocítica aguda (AMoL). Outras leucemias incluem leucemia de células cabeludas (HCL), leucemia linfática de células T (T-PLL), leucemia linfocítica granular grande e leucemia de células T adulta.

[00173] "Células hiperproliferativas", conforme usadas no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, referem-se a células anormais caracterizadas por proliferação celular indesejada ou taxa anormalmente alta ou estado persistente de divisão celular ou outra atividade celular que não esteja relacionada ou descoordenada com a dos tecidos normais circundantes. Em alguns aspectos, células hiperproliferativas são células mamíferas hiperproliferativas. Em outros aspectos, as células hiperproliferativas são células imunes hiperestimuladas, conforme definido no presente documento, cujo estado persistente de divisão ou ativação celular ocorre após a cessação do estímulo que pode ter inicialmente evocado a alteração na sua ativação persistente da divisão celular r. Em outros aspectos, as células hiperproliferativas são células normais transformadas ou células cancerosas e seu estado descontrolado e progressivo de proliferação celular pode resultar em um tumor benigno, potencialmente maligno (pré-maligno) ou francamente maligno. As condições de hiperproliferação resultantes de células normais transformadas ou células cancerosas incluem, porém sem limitação, aquelas caracterizadas como pré-câncer, hiperplasia, displasia,

adenoma, sarcoma, blastoma, carcinoma, linfoma, leucemia ou papiloma. Os pré-cânceres são definidos, de modo geral, como lesões que exibem alterações histológicas e estão associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de câncer e, às vezes, apresentam algumas, mas não todas, propriedades moleculares e fenotípicas que caracterizam o câncer. Os pré-cânceres associados a hormônios ou sensíveis a hormônios incluem, sem limitação, neoplasia intraepitelial prostática (PIN), particularmente PIN de alto grau (HGPIN), proliferação acinar pequena atípica (ASAP), displasia cervical e carcinoma ductal in situ. As hiperplasias se referem, de modo geral, à proliferação de células dentro de um órgão ou tecido além daquilo que normalmente é visto que pode resultar no aumento grosseiro de um órgão ou na formação de um tumor ou crescimento benigno. As hiperplasias incluem, porém sem limitação, hiperplasia endometrial (endometriose), hiperplasia prostática benigna e hiperplasia ductal.

[00174] "Células normais", conforme usadas no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a células submetidas a divisão celular coordenada relacionada à manutenção da integridade celular do tecido normal ou ao reabastecimento de células linfáticas ou sanguíneas circulantes, exigidas pela renovação celular regulada ou tecido reparo necessário por lesão ou a uma resposta imune ou inflamatória regulada resultante da exposição a patógenos ou outro insulto celular, em que a divisão celular provocada ou resposta imune termina após a conclusão da manutenção, reposição ou liberação de patógenos necessárias. As células normais incluem células normalmente em proliferação, células inativas normais e células imunológicas normalmente ativadas.

[00175] "Células quiescentes normais", conforme usado no presente documento, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se referem a células não cancerígenas no estado Go de repouso e não foram estimuladas pelo estresse ou por um mitogênio ou são células imunes normalmente

inativas ou que não foram ativadas por exposição pró-inflamatória a citocinas.

[00176] "Células imunes hiperestimuladas", conforme usadas no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, se refere a células envolvidas na imunidade inata ou adaptativa caracterizada por uma proliferação anormalmente persistente ou estado inadequado de estímulo que ocorre após a interrupção do estímulo que pode ter inicialmente evocado a mudança na proliferação ou estimulação ou que ocorre na ausência de qualquer insulto externo. Muitas vezes, a proliferação persistente ou o estado inadequado de estimulação resulta em um estado crônico de inflamação característico de um estado ou condição de doença. Em alguns casos, o estímulo que pode ter inicialmente evocado a mudança na proliferação ou estimulação não é atribuível a um insulto externo, mas é derivado internamente como em uma doença autoimune. Em alguns aspectos, uma célula imune hiperestimulada é uma célula imune pró-inflamatória que foi hiperativada através da exposição crônica a citocinas pró-inflamatórias.

[00177] Em alguns aspectos da invenção, um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de uma composição de LDC se liga a um antígeno exibido preferencialmente por células imunes pró-inflamatórias que estão proliferando anormalmente ou são ativadas de forma inadequada ou persistente. Essas células imunológicas incluem macrófagos classicamente ativados ou células auxiliares Tipo 1 T (Th1) que produzem interferon gama (INF-γ), interleucina-2 (IL-2), interleucina-10 (IL-10) e fator de necrose tumoral -beta (TNF-β), que são citocinas envolvidas no macrófago e na ativação de células T CD8+.

[00178] "Glicosidase", tal conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, se refere a uma proteína capaz de clivagem enzimática de uma ligação glicosídica. Tipicamente, a ligação glicosídica a ser clivada está presente em uma Unidade de Glicoronídeo como a unidade clivável do composto de Conjugado Ligante-

Fármaco ou composto de Conector de Fármaco. Às vezes, a glicosidase que atua sobre um Conjugado Ligante-Fármaco está presente intracelularmente em células hiperproliferativas, células imunes hiperativadas ou outras células anormais às quais o Conjugado Ligante-Fármaco tem acesso preferencial em comparação às células normais, o que é atribuível à capacidade de direcionamento de sua Unidade de Ligante. Às vezes, a glicosidase é mais específica para as células anormais ou indesejadas ou é excretada preferencialmente por células anormais ou indesejadas em comparação às células normais ou está presente em maior quantidade nas proximidades de células anormais em comparação às quantidades da glicosidase normalmente encontradas no soro de um indivíduo destinado a quem o Conjugado Ligante-Fármaco deve ser administrado. Normalmente, a ligação glicosídica dentro de uma Unidade de Glicoronídeo, que tem a fórmula –W'(Y)-, conecta o carbono anomérico na configuração α ou β, de uma porção de carboidrato (Su) a uma Unidade Esticadora de autoimolação (Y) através de um heteroátomo opcionalmente substituído (E') de modo que W' seja Su-E'- e seja acionado por uma glicosidase. Em alguns aspectos, E', que forma a ligação glicosídica à porção de carboidrato (Su), é um átomo de oxigênio fenólico de uma porção autoimolante em uma Unidade Esticadora de autoimolação (Y), de modo que a clivagem glicosídica dessa ligação desencadeia 1, 4- ou 1,6-eliminação de D^+ como um composto de NAMPTi.

[00179] "Unidade de Glicoronídeo", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a um componente de uma Unidade de Conector com base em Glicoronídeo de um Conjugado Ligante-Fármaco ou um composto de conector de fármaco que quando influenciado por uma glicosidase libera a Unidade Quaternizada de fármaco (D^+) fixada ao mesmo como composto livre de NAMPTi e é representado pela fórmula geral de –Y(W'), em que Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação à qual D^+ está ligado e W' é uma

porção de carboidrato ligada covalentemente a Y através de uma ligação glicosídica, que é o sítio de clivagem da glicosidase.

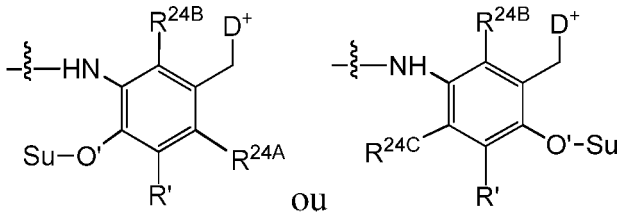
[00180] Em alguns aspectos, os compostos de Conector de Fármaco que contém uma Unidade de Glicoronídeo são representados pela fórmula L_{SS}-Bb-(Aa-YY(W')- D^+) n na qual L_{SS} é M^1-AR (BU)-A_O e Conjugados Ligante-Fármaco estão representados por L-(L_{SS}-Bb-(Aa-Y(W')-D^+) n) p ou L-(L_S-Bb-(Aa-Y (W')-D^+)n)p, em que L_{SS} é M^2-AR (BU)-A_O e L_S é M^3-AR (BU)-A_O-, em que A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional que em, alguns aspectos serve pelo menos em parte como unidade de aprimoramento da hidrólise (HE) e A é um primeira Unidade Esticadora opcional, em que em alguns aspectos A ou uma subunidade da mesma tem a fórmula de -LP(PEG)-, em que –LP e PEG são conforme descrito no presente documento para unidades de conector paralelo e unidades de PEG, respectivamente; BU representa uma Unidade Básica acíclica ou cíclica, e os subscritos a e b são independentemente 0 ou 1, e o subscrito n é 1, 2, 3 ou 4, em que B é uma unidade ramificada e está presente quando o subscrito n é 2, 3 ou 4, de modo que o subscrito b seja 1 e em que A seja uma primeira Unidade Esticadora, quando o subscrito a for 1.

[00181] Em alguns desses aspectos, –Y(W')- é da fórmula (Su-O')- Y-, em que Su é uma porção de carboidrato, Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação que tem uma porção de autoimolação de PAB ou do tipo PAB com ligação glicosídica a Su, em que O' como E' representa o átomo de oxigênio da ligação glicosídica clivável por uma glicosidase, em que uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada é ligada diretamente à porção de autoimolação de Y através de seu nitrogênio amina quaternário, em que Su-O'- está ligado ao (hetero)arileno opcionalmente substituído da porção de autoimolação de Y, e D^+ está ligado àquele (hetero)arileno através de um carbono benzílico opcionalmente substituído, de modo que a autoimolação seja iniciada a liberação de D^+, fornecendo, assim, o composto de NAMPTi

livre. Embora tais porções -Y(W')- sejam denominadas de unidades de Glicoronídeo, Su de W' não se limita a um resíduo de ácido glicorônico.

[00182] Tipicamente, uma Unidade de Glicoronídeo com a fórmula de (Su-O'-Y)-(na qual -O'- representa o oxigênio da ligação glicosídica e Su é uma porção de carboidrato) é representada por uma estrutura no presente documento descrita para uma Unidade Espaçadora de Autoimolação (Y), na qual E' se liga à porção central (hetero)arileno de uma porção de PAB ou tipo PAB de Y, é um átomo de oxigênio com esse heteroátomo ligado à porção carboidrato (Su) através do átomo de carbono anomérico dessa porção.

[00183] Em alguns aspectos, essas porções ligadas a D^+ incluem as de fórmula -(Su-O ')- Y-D^+ com a estrutura de:

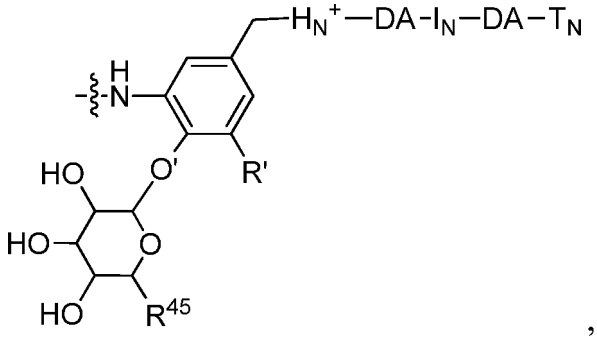


,

em que R24A, R24B e R24C são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, outros grupos doadores de elétrons (EDGs) e grupos de halogênio, nitro e outros grupos de retirada de elétrons (EWGs) ou R2A e R' na estrutura à esquerda ou R24C e R' na estrutura direita, junto de os carbonos aromáticos aos quais estão ligados, definem um C_5-C_6 carbociclo fundido por benzo e são selecionados para que a capacidade de doação de elétrons do fenólico –OH liberado da ligação glicosídica por ação enzimática de uma glicosidase, a sensibilidade à clivagem seletiva pela glicosidase e a estabilidade do intermediário imino-quinona metido resultante da fragmentação pela eliminação 1,4 ou 1,6 são equilibradas com a capacidade de saída de D^+ para que ocorra uma liberação adequadamente eficiente de um composto ou derivado de NAMPTi. As porções (Su-O')- Y nas estruturas acima são unidades representativas de Glicoronídeos de fórmula –Y(W')-. Quando a ligação glicosídica é um ácido glicorônico e a glicosidase capaz de

clivagem enzimática dessa ligação glicosídica é uma glicoronidase.

[00184] Em alguns desses aspectos -(Su-O')-Y-D^+ tem a estrutura de:



,

em que H_N^+ é o sítio de quaternização e corresponde ou incorpora H_N de um composto de NAMPTi correspondente ou incorporado de fórmula H_N-DA-I_N-T_N; R^{45} é –OH ou $–CO_2H$ e os demais grupos variáveis são os definidos para os compostos de NAMPTi e as unidades de fármaco NAMPT quaternizadas. Descrições adicionais dessas e de outras unidades de Glicoronídeo são fornecidas pelas modalidades da invenção.

[00185] "Porção de carboidrato", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a um radical monovalente de um monossacarídeo com a fórmula empírica de Cm (H2O) n, em que n é igual a m que contém uma porção de aldeído em sua forma hemiacetal ou um derivado da mesma no qual uma porção CH_2OH dentro dessa fórmula foi oxidada a um ácido carboxílico (por exemplo, ácido glicorônico da oxidação do grupo CH_2OH em glicose). Tipicamente, uma porção de carboidrato (Su) é um radical monovalente de hexose cíclica, como uma piranose ou uma pentose cíclica, como uma furanose. De modo geral, a piranose é um Glicoronídeo ou hexose na conformação β-D. Em alguns casos, a piranose é uma porção β-D-Glicoronídeo (isto é, ácido β-D-glicorônico ligado à porção de autoimolação de uma Unidade Espaçadora de autoimolação por meio de uma ligação glicosídica que é clivável pela β-glicoronidase). Às vezes, a porção de carboidratos não é substituída (por exemplo, é uma hexose cíclica que ocorre naturalmente ou uma pentose cíclica). Outras vezes, a porção de carboidrato

pode ser um derivado de β-D-Glicoronídeo, por exemplo, ácido glicorônico no qual uma ou mais, tipicamente 1 ou 2 dentre as porções hidroxila das mesmas são substituídas independentemente por porções selecionadas a partir do grupo que consiste em halogênio e C_1-C_4 alcóxi.

[00186] "Protease", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo ou implícito no contexto, se refere a uma proteína capaz de clivagem enzimática de uma ligação carbonila-nitrogênio, como uma ligação amida normalmente encontrada em um peptídeo. As proteases são classificadas em seis grandes classes: proteases de serina, próton de treonina, proteases de cisteína, proteases de ácido glutâmico, proteases de ácido aspártico e metaloproteases, assim denominadas pelo resíduo catalítico no sítio ativo que é o principal responsável pela clivagem da ligação carbonil-nitrogênio de seu substrato . As proteases são caracterizadas por várias especificidades, que são dependentes das identidades dos resíduos no lado N-terminal e/ou C-terminal da ligação carbonil-nitrogênio.

[00187] Quando W é uma unidade clivável de peptídeo ligada a um espaçador de auto imolação (Y) na Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib, através de uma amida ou outro grupo funcional que contém carbonil-nitrogênio clivável por um protease que o sítio de clivagem é muitas vezes limitado àqueles reconhecidos por proteases encontrados em células anormais, que incluem células hiperproliferativas e células imunes hiperestimuladas ou dentro de células específicas do ambiente em que essas células anormais estão presentes. Nesses casos, a protease pode ou não estar preferencialmente presente ou encontrada em maior abundância dentro das células visadas por um Conjugado Ligante-Fármaco com a unidade clivável de peptídeo, uma vez que terá um acesso mais pobre às células que não têm a porção direcionada ou têm cópia insuficiente número da porção direcionada à qual sua Unidade de Ligante é direcionada para ter um efeito adverso devido à captação imunologicamente específica do Conjugado.

Outras vezes, a protease é preferencialmente excretada por células anormais ou por células no ambiente em que essas células anormais são encontradas em comparação a células normais ou em comparação a ambientes típicos em que essas células normais são encontradas na ausência de células anormais. Assim, nos casos em que a protease é excretada, é necessário que a protease esteja presente preferencialmente ou seja encontrada em maior abundância nas proximidades das células-alvo do Conjugado Ligante-Fármaco, em comparação às células normais distantes do sítio das células anormalidade.

[00188] Quando incorporado a uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco, um peptídeo que compreende W como uma unidade clivável de peptídeo e que é ligado a Y através de uma ligação carbono-nitrogênio apresentará uma sequência de reconhecimento de uma protease que quebra a ligação resultando em fragmentação da Unidade de Conector pelo que ocorre a liberação de um composto de NAMPTi a partir de um composto conjugado da composição. Às vezes, a sequência de reconhecimento é seletivamente reconhecida com o objetivo de fornecer adequadamente um composto de NAMPTi ao sítio de ação desejado por uma protease intracelular presente em células anormais às quais o Conjugado Ligante-Fármaco Medicado tem acesso preferencial em comparação a células normais devido ao direcionamento do células anormais por sua Unidade de Ligante ou é produzido preferencialmente por células anormais em comparação a células normais distantes da vizinhança das células anormais. Em alguns aspectos, o peptídeo é resistente a proteases circulantes, a fim de minimizar a liberação prematura de D^+ como um composto de NAMPTi e, assim, mitiga a exposição sistêmica indesejada ao composto assim liberado. Em alguns desses aspectos, o peptídeo terá um ou mais aminoácidos não naturais ou não clássicos em sua ordem de sequência para ter essa resistência. Nesse e em outros aspectos, a ligação de amida que é clivada especificamente por uma protease é produzida por ou presente em uma célula anormal e às vezes é uma

ligação anilida em que o nitrogênio dessa anilida é um heteroátomo doador de elétrons (isto é, J) de uma porção de autoimolação possuindo uma das estruturas definidas anteriormente para essas porções. Assim, a ação da protease em uma sequência de peptídeos em uma Unidade de Clivagem de Peptídeos resulta na liberação de uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi da fragmentação da Unidade de Conector que ocorre por eliminação de 1,4 ou 1,6-através do (hetero)arileno central Unidade Espaçadora autoimolação do tipo PAB ou PAB.

[00189] As proteases reguladoras são tipicamente localizadas intracelularmente e são necessárias para a regulação das atividades celulares, incluindo manutenção celular, proliferação ou outra atividade intracelular, que às vezes se torna aberrante ou desregulada nas células anormais. Em alguns casos, quando W é direcionado a uma protease presente preferencialmente intracelularmente em comparação a sua presença extracelular, essa protease é tipicamente uma protease reguladora. Em alguns casos, essas proteases incluem catepsinas. As catepsinas incluem as proteases de serina, catepsina A, catepsina G, proteases de ácido aspártico Catepsina D, catepsina E e as proteases de cisteína, catepsina B, catepsina C, catepsina F, catepsina H, catepsina K, catepsina L1, catepsina L2, catepsina L, catepsina L S, Catepsina W e Catepsina Z.

[00190] Em outros casos, quando W é uma Unidade clivável de Peptídeo direcionada a uma protease que é preferencialmente distribuída extracelularmente nas proximidades de células anormais, como células imunes hiperproliferativas ou hiperestimuladas, em comparação a células normais distantes das células anormais, essa distribuição é devida à excreção preferencial pelas células anormais ou pelas células vizinhas cuja excreção da protease é peculiar ao ambiente das células imunes hiperproliferativas ou hiperestimuladas. Em alguns desses casos, a protease é uma metaloprotease. Tipicamente, essas proteases estão envolvidas na remodelação do tecido, o

que ajuda na invasão de células hiperproliferativas ou no acúmulo indesejado de células imunes hiperativadas, o que de modo geral, resulta em mais recrutamento dessas células.

[00191] "Clivagem intracelular", "clivagem intracelular" e termos semelhantes usados no presente documento se referem a um processo metabólico ou reação dentro de uma célula-alvo que ocorre em um Conjugado Ligante-Fármaco ou semelhante, pelo qual a ligação covalente através de sua Unidade de Conector entre a unidade de fármaco de NAMPT quaternizada e a Unidade de Ligante do Conjugado é rompida, resultando na liberação de D^+ como um composto de NAMPTi dentro da célula-alvo.

[00192] "Biodisponibilidade", salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere à disponibilidade sistêmica (isto é, níveis sanguíneos/plasmáticos) de uma determinada quantidade de um fármaco administrado a um paciente. Biodisponibilidade é um termo absoluto que indica a medição do tempo (taxa) e da quantidade total (extensão) do fármaco que atinge a circulação geral a partir de uma forma de dosagem administrada.

[00193] "Indivíduo", salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a um primata ou mamífero humano, não humano, com hiperproliferação, distúrbio inflamatório ou imunológico ou outro distúrbio atribuível a células anormais ou propenso a esse distúrbio que se beneficiaria de administrar uma quantidade eficaz de um Conjugado Ligante-Fármaco. Os exemplos não limitativos de um indivíduo incluem humano, rato, camundongo, cobaia, macaco, porco, cabra, vaca, cavalo, cachorro, gato, pássaro e galinha. Tipicamente, o indivíduo é um primata, rato, rato ou cão humano, não humano.

[00194] "Inibir", "inibição de" e termos semelhantes, salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, significa reduzir em uma quantia mensurável, ou impedir completamente uma atividade ou resultado indesejado. Em alguns aspectos, o resultado ou atividade indesejados está

relacionado a células anormais e inclui hiperproliferação ou hiperestimulação ou outra atividade celular desregulada subjacente a um estado de doença. A inibição de tal atividade celular desregulada por um Conjugado Ligante-Fármaco é tipicamente determinada em relação a células não tratadas (tratadas com carreador com sham) em um sistema de teste adequado como em cultura celular (*in vitro*) ou em um modelo de xenoenxerto (*in vivo*). Normalmente, como controle negativo, é usado um Conjugado Ligante-Fármaco que tem como alvo um antígeno não presente ou tem baixo número de cópias nas células anormais de interesse ou tem uma Unidade de Ligante à base de proteína, como um anticorpo, que é geneticamente modificado para não ser reconhecido qualquer antígeno conhecido.

[00195] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", salvo quando indicado de outro modo ou implícito pelo contexto, se refere a uma quantidade de composto de NAMPTi ou Conjugado Ligante-Fármaco que tem uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada eficaz para tratar uma doença ou distúrbio em um mamífero. No caso de câncer, a quantidade terapeuticamente eficaz do composto de NAMPTi ou do Conjugado Ligante-Fármaco pode reduzir o número de células cancerosas; reduzir o tamanho do tumor, inibir (por exemplo, diminuir até certo ponto e, de preferência parar) a infiltração de células cancerosas nos órgãos periféricos, inibir (por exemplo, diminuir até certo ponto e, de preferência parar) a metástase do tumor, inibir, em certa medida, o crescimento do tumor e/ou aliviar até certo ponto um ou mais dos sintomas associados ao câncer. Até o ponto que o composto de NAMPTi ou o Conjugado Ligante-Fármaco pode inibir o crescimento e/ou matar as células cancerosas existentes, o mesmo pode ser citostático ou citotóxico. Para a terapia do câncer, a eficácia pode, por exemplo, ser medida avaliando o tempo até a progressão da doença (TTP), determinando a taxa de resposta (RR) e/ou a sobrevida global (OS).

[00196] No caso de distúrbios imunes resultantes de células imunes

hiperestimuladas, uma quantidade terapeuticamente eficaz do fármaco pode reduzir o número de células imunes hiperestimuladas, a extensão de sua estimulação e/ou infiltração em tecidos normais e/ou aliviar a em certa medida, um ou mais dos sintomas associados a um sistema imunológico desregulado devido a células imunes hiperestimuladas. Para distúrbios imunes devidos a células imunes hiperestimuladas, a eficácia pode, por exemplo, ser medida pela avaliação de um ou mais substitutos inflamatórios, incluindo um ou mais níveis de citocinas, como os de IL-1β, TNFα, INFγ e MCP-1, ou número de macrófagos classicamente ativados.

[00197] Em alguns aspectos da invenção, um composto de Conjugado Ligante-Fármaco se associa a um antígeno na superfície de uma célula-alvo (isto é, uma célula anormal, como uma célula hiperproliferativa ou uma célula imune hiperestimulada), e o composto conjugado é em seguida, absorvidos dentro da célula-alvo através de endocitose mediada por receptor. Uma vez dentro da célula, uma ou mais Unidades de Clivagem dentro de uma Unidade de Ligante do Conjugado são clivadas, resultando na liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi. O composto assim liberado é então livre para migrar dentro do citosol e induzir atividades citotóxicas ou citostáticas, ou no caso de células imunes hiperestimuladas, pode alternativamente inibir a transdução de sinal pró-inflamatório. Em outro aspecto da invenção, a Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada é liberada a partir de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco Conjugado fora da célula-alvo, mas dentro da vizinhança da célula-alvo, de modo que o composto de NAMPTi resultante dessa liberação seja capaz de penetrar subsequentemente no celular em vez de ser prematuramente liberado em sítios distais.

[00198] "Carreador", salvo quando declarado ou implícito pelo contexto, se refere a um diluente, adjuvante ou excipiente, com o qual um composto é administrado. Esses veículos farmacêuticos podem ser líquidos,

como água e óleos, incluindo aqueles de origem animal, animal, vegetal ou sintética, como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim. Os carreadores podem ser solução salina, goma acácia, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, ureia. Além disso, podem ser utilizados agentes auxiliares, estabilizadores, espessantes, lubrificantes e corantes. Em uma modalidade, quando administrado a um indivíduo, o composto ou composições e veículos farmaceuticamente aceitáveis são estéreis. A água é um carreador exemplificativo quando os compostos são administrados por via intravenosa. Soluções salinas e soluções aquosas de dextrose e glicerol também podem ser empregadas como veículos líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Os veículos farmacêuticos adequados também incluem excipientes como amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, gel de sílica, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado seco, glicerol, propileno, glicol, água e etanol. As presentes composições, se desejado, também podem conter pequenas quantidades de agentes umectantes ou emulsificantes ou agentes tamponantes de pH.

[00199] "Tratar", "tratamento" e termos semelhantes, salvo quando indicado de outro modo pelo contexto, se referem a tratamento terapêutico ou medidas profiláticas para prevenir ou reduzir o potencial de recaída, em que o objetivo é inibir ou desacelerar (diminuir) uma mudança fisiológica indesejada ou distúrbio, como desenvolvimento ou disseminação de câncer ou dano tecidual por inflamação crônica. Normalmente, os resultados clínicos benéficos ou desejados de tais tratamentos terapêuticos incluem, porém sem limitação, alívio dos sintomas, diminuição da extensão da doença, estado estabilizado (isto é, não piorando) da doença, atraso ou lentidão na progressão da doença, melhoria ou paliação do estado da doença e remissão (parcial ou total), detectável ou indetectável. O termo também pode significar prolongar a sobrevivência ou a qualidade de um indivíduo em comparação à

sobrevivência ou a qualidade de vida esperada para um indivíduo que não está recebendo tratamento. Aqueles que precisam de tratamento incluem aqueles que já têm a condição ou distúrbio, bem como aqueles propensos a ter a condição ou distúrbio.

[00200] No contexto do câncer ou de um estado de doença relacionado à inflamação crônica, o termo inclui todo ou qualquer inibição do crescimento de células tumorais, células cancerosas ou de um tumor, inibição da replicação de células tumorais ou células cancerosas, inibição da disseminação de células tumorais ou célula cancerosa, diminuição da carga total do tumor ou diminuição do número de células cancerosas, inibição da replicação ou estimulação de células imunes pró-inflamatórias, inibição ou diminuição do estado inflamatório crônico de um sistema imunológico desregulado ou diminuição da frequência e/ou intensidade dos surtos experimentados por indivíduos com uma condição ou doença autoimune ou melhorando um ou mais sintomas associados a câncer ou uma doença ou condição estimulada por hiperimunidade.

[00201] "Forma de sal", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo pelo contexto, se refere a um composto carregado em associação iônica com um contracátion(s) e/ou contra-ânion(s), de modo a formar uma espécie neutra em geral. Por conseguinte, as formas de sal incluem uma forma protonada de um composto em associação iônica com um contra-ânion. Tais formas de sal podem resultar da interação de um grupo funcional básico e um grupo funcional ácido dentro do mesmo composto ou envolver a inclusão de uma molécula carregada negativamente, como um íon acetato, um íon succinato ou outro contra-ânion. Em alguns aspectos, uma forma de sal de um composto ocorre através da interação do grupo funcional básico ou ácido do composto parental com um ácido ou base externa, respectivamente. Em outros aspectos, o átomo carregado do composto que está associado a um contra-ânion é permanente, no sentido de que a

dissociação espontânea a uma espécie neural não pode ocorrer sem alterar a integridade estrutural do composto parental, como quando um átomo de nitrogênio é quaternizado como exemplificado por um quaternizado. Unidade de fármaco. O contraíon pode ser qualquer porção orgânica ou inorgânica carregada que estabilize uma carga oposta no composto parental. Além disso, um composto na forma de sal pode ter mais de um átomo carregado em sua estrutura. Nos casos em que múltiplos átomos carregados do composto original fazem parte da forma de sal, esse sal do composto pode ter vários contraíons. Portanto, uma forma de sal de um composto pode ter um ou mais átomos carregados e/ou um ou mais contraíons.

[00202] Uma forma de sal de um composto que não envolve um átomo de nitrogênio quaternizado é tipicamente obtida quando um grupo funcional básico de um composto, como uma amina primária, secundária ou terciária ou outro grupo funcional de amina básica interage com um ácido orgânico ou inorgânico de pKa adequado para protonação do grupo funcional básico, ou quando um grupo funcional ácido de um composto com um pKa adequado, como um ácido carboxílico, interage com um sal hidróxido, como NaOH ou KOH, ou uma base orgânica de resistência adequada, como trietilamina, para desprotonação do grupo funcional ácido. Em alguns aspectos, um composto na forma de sal contém pelo menos um grupo funcional amina básico e, portanto, sais de adição de ácido podem ser formados com esse grupo amina, que inclui o grupo funcional amina básica de uma Unidade Básica cíclica ou acíclica.

[00203] "Sal farmaceuticamente aceitável", conforme usado no presente documento, salvo quando indicado de outro modo pelo contexto, se refere a uma forma de sal de um composto em que seu contraíon é aceitável para administração da forma de sal a um indivíduo pretendido e inclui contra-ações e contra-ânions inorgânicos e orgânicos. Contra-ânios farmaceuticamente aceitáveis exemplificativos para grupos funcionais de

amina básica, como aqueles em Unidades Básicas cíclicas ou acíclicas, incluem, porém sem limitação, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartarato, oleato, tanato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, mesilato, besilato, gentisinato, fumarato, gluconato, glicoronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanatos, metano sais de benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e pamoato (isto é, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

[00204] Normalmente, um sal farmaceuticamente aceitável é selecionado a partir daqueles descritos em PH Stahl e CG Wermuth, editores, Handbook of Pharmaceutical Sais: Propriedades, seleção e uso, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. A seleção de sal depende das propriedades que o fármaco deve exibir, incluindo solubilidade aquosa adequada em vários valores de pH, dependendo da(s) via(s) destinada(s) de administração, cristalinidade com características de fluxo e baixa higroscopicidade (isto é, absorção de água versus umidade relativa) adequada para manuseio e prazo de validade necessário, determinando a estabilidade química e no estado sólido como em uma formulação liofilizada em condições aceleradas (isto é, para determinar a degradação ou alterações no estado sólido quando armazenadas a 40 ° C e 75% de umidade relativa).

[00205] "Carregamento", "carregamento de fármaco", "carregamento de carga útil" e termos semelhantes usados no presente documento, salvo quando indicado de outro modo pelo contexto, se referem ao número médio de cargas úteis ("carga útil" e "fármaco" são usados no presente documento intercambiáveis com "composto biologicamente ativo ou seu derivado") em uma população de compostos de Conjugado Ligante-Fármaco de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco. A carga de fármaco dessa composição, que também pode incluir espécies que não têm fármaco conjugada, é caracterizada por uma distribuição de unidades D^+ fixadas ou

porções de conector de fármaco quaternizadas por Unidade de Ligante. Outras espécies podem incluir os compostos conjugados com o mesmo número de unidades de fármaco NAMPT quaternizadas ou porções de ligação a fármaco quaternizadas por Unidade de Ligante, mas diferem pelos locais de ligação de suas respectivas porções de ligação a fármaco quaternizadas à Unidade de Conector, mas de outro modo têm substancialmente a mesma estrutura com em relação à Unidade de Ligante, que para as Unidades Ligantes de anticorpo permitam variações na glicosilação e diferenças mutacionais nas sequências peptídicas, conforme descrito anteriormente. A carga de fármaco pode variar de 1 a 24 unidades de fármaco NAMPT quaternizadas (D^+) ou porções de conector de fármaco quaternizadas, que compreende 1 a 4 D^+, por Unidade de Ligante e às vezes é chamada de DAR, ou razão de porção entre fármaco e alvo, em que a porção direcionada de um Conjugado Ligante-Fármaco é a sua Unidade de Ligante.

[00206] As composições de Conjugado Ligante-Fármaco descritas no presente documento de modo geral, apresentam valores de DAR que estão em uma faixa de 1 a 24 e, em alguns aspectos, variam de 1 a cerca de 10, de cerca de 2 a cerca de 8, de cerca de 2 a cerca de 6, de cerca de 2 a cerca de 6, de cerca de 2 a cerca de 5 ou de aproximadamente 2 a cerca de 4. Normalmente, os valores de DAR são cerca de 2, cerca de 4, cerca de 6, cerca de 8 ou cerca de 10. O número médio de fármacos conjugados por Unidade de Ligante ou valor DAR, de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco pode ser caracterizado por meios convencionais, tais como espectroscopia de UV/visível, espectrometria de massa, ensaio ELISA e HPLC. Um valor quantitativo de DAR também pode ser determinado. Em alguns casos, a separação, purificação e caracterização de compostos homogêneos do Conjugado Ligante-Fármaco com um valor DAR particular pode ser alcançada por métodos utilizando HPLC de fase reversa ou eletroforese. O DAR pode ser limitado pelo número de locais de ligação em um agente de

direcionamento que deve ser incorporado em um Conjugado Ligante-Fármaco como sua Unidade de Ligando.

[00207] Por exemplo, quando o agente de direcionamento é um anticorpo e o sítio de ligação é o átomo de enxofre de um grupo funcional de cisteína tiol, o anticorpo pode ter apenas um ou vários que são suficientemente reativos ao sistema de anel de maleimida de uma porção que contém M^1-AR(BU) que contém, como um composto de Conector de Fármaco, de modo a sofrer a adição de Michael. Às vezes, o grupo funcional cisteína tiol é de um resíduo de cisteína que participou de uma ligação dissulfeto entre cadeias de um anticorpo antes da redução dessa ligação dissulfeto. Outras vezes, o grupo funcional cisteína tiol é o de um resíduo de cisteína que não participou de uma ligação dissulfeto entre cadeias, mas foi introduzido por engenharia genética. Às vezes, menos que o máximo teórico de unidades de fármaco NAMPT quaternizadas ou porções de conector de fármaco quaternizadas que têm essas unidades é conjugado a um anticorpo durante uma reação de conjugação.

I. MODALIDADES

[00208] São fornecidas no presente documento composições e compostos de Conjugado Ligante-Fármaco e seus precursores de composto de Conector de fármaco e seus Intermediários, em que um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição tem capacidade para fornecer preferencialmente um composto de NAMPTi a células hiperproliferativas, células imunológicas hiperativadas ou outras células anormais ou tem capacidade para entrega preferencial desse composto às proximidades de tais células anormais, incluindo entrega preferencial a células normais próximas em comparação a células normais ou nas proximidades de células normais que estão distantes dessas células anormais e são, portanto, úteis no tratamento de doenças e condições caracterizadas por essas células anormais.

1.1 GERAL:

[00209] Um Conjugado Ligante-Fármaco tem três componentes principais: (1) uma Unidade de Ligante que incorpora ou corresponde a um agente de direcionamento que se liga seletivamente a uma porção direcionada presente em, dentro ou nas proximidades de células anormais em comparação a outras fórmulas presentes em, dentro ou nas proximidades de células normais em que essas células anormais normalmente não estão presentes ou a porção direcionada está presente em, dentro ou nas proximidades de células anormais em maior número de cópias em comparação a células normais ou no ambiente de células normais onde células anormais normalmente não estão presentes (2) uma unidade de fármaco quaternizada (D^+) incorporando ou correspondendo à estrutura de um composto de NAMPTi e que tem um átomo de nitrogênio estrutural quaternário em um sistema de anel heterocíclico ou heteroaromático parcialmente insaturado que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros como sítio de nitrogênio quaternizado átomo, e (3) uma Unidade de Ligante, que interconecta D^+ e a Unidade de Conector e tem capacidade para liberar condicionalmente D^+ como um composto de NAMPTi, em que a dita liberação é preferencialmente dentro ou nas proximidades de células anormais ou dentro ou nas proximidades de células normais direcionadas que são peculiares ao ambiente das células anormais, em oposição às células normais distantes do sítio das células anormais, a fim de alcançar um índice terapêutico desejado.

[00210] Um composto de NAMPTi a ser utilizado na presente invenção é aquele que exerce primaria ou seletivamente seu efeito biológico (por exemplo, efeito citotóxico ou citostático) nas células de mamíferos, inibindo o NAMPT intracelular. Em algumas modalidades, o composto de NAMPT compete com a nicotinamida em seu sítio de ligação do homodímero de NAMPT enzimaticamente competente e, nesses casos, pode ou não sofrer fosfo-ribosilação pela enzima para formar um mononucleotídeo. Sem se ater a qualquer teoria, o metabólito de mononucleotídeo assim formado também

pode ser liberado mais lentamente da NAMPT do que o mononucleotídeo nicotinamida (NMN), causando assim a inibição do produto da enzima e/ou quando liberado, pode inibir a nicotinamida mononucleotídeo adenilil transferase (NMNAT) em sua conversão de NMN em NAD. A inibição em qualquer uma dessas etapas da via de recuperação do NAD pode ser mais prolongada devido ao aprisionamento intracelular do metabólito mononucleotídico devido ao seu grupo 5'-fosfato, que inibe o efluxo da célula visada por um composto do Conjugado Ligante-Fármaco que tem uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada que incorpora ou corresponde ao composto de NAMPTi.

[00211] Em alguns aspectos, a porção direcionada, que é reconhecida pela Unidade de Ligante de direcionamento do Conjugado, é um epítopo de uma proteína de membrana exibida extracelular e é preferencialmente encontrada em células anormais em comparação a células normais. A especificidade em relação aos resultados anormais (ou seja, as células-alvo) resulta da Unidade de Ligante (L) do Conjugado Ligante-Fármaco. Em algumas modalidades, a Unidade de Ligante é a de um anticorpo (um agente alvo exemplificativo, porém sem limitação), em que a Unidade de Ligante retém substancialmente a capacidade do anticorpo de reconhecer as células anormais de mamíferos. Essa Unidade de Ligante é algumas vezes chamada de Unidade de Ligante de anticorpo.

[00212] Em algumas modalidades, é preferencial que a proteína da membrana direcionada pela Unidade de Ligante tenha número de cópias suficiente e seja internalizada após a ligação de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco através de sua Unidade de Ligante, a fim de entregar intracelularmente uma quantidade eficaz do composto de NAMPTi para exercer uma efeito citotóxico, citostático, imunossupressor ou anti-inflamatório.

[00213] Um composto de NAMPTi a ser incorporado ou que

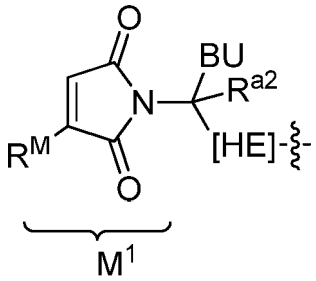
corresponde a uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada pode exibir efeitos periféricos adversos quando administrado na forma não conjugada. Devido à entrega seletiva quando na forma de unidade de fármaco de NAMPT quaternizada em um Conjugado Ligante-Fármaco, esses compostos podem ser mais bem tolerados. Para esse propósito, a Unidade de Ligante de um Conjugado Ligado de fármaco não é meramente uma estrutura passiva que serve como uma ponte entre uma Unidade de Ligante direcionada e uma Unidades de Fármaco de NAMPT quaternizada, mas deve ser cuidadosamente projetada para ter estabilidade suficiente no sítio de administração do Conjugado Ligante-Fármaco até sua entrega no sítio de destino para impedir a liberação prematura da unidade de fármaco de NAMPT quaternizada e, em seguida, deve liberá-L_O com eficiência como o composto livre de NAMPTi. A fim de realizar essa tarefa, um agente de direcionamento com um átomo de enxofre reativo de um grupo funcional que contém tiol ou tiol é reagido de preferência com uma porção que contém L_{SS} de um composto de Conector de Fármaco com a fórmula M^1-AR (BU)-A_O- para formar uma porção que contém L_{SS} com a fórmula de M^2-AR (BU)-A_O- em um Conjugado Ligante-Fármaco, que sob condições controladas de hidrólise é conversível em uma porção que contém L_S com a fórmula M^3-AR (BU)-A_O-, em que BU é uma Unidade Básica cíclica ou acíclica, M^1, M^2 e M^3 são uma porção de maleimida, succinimida e amida de ácido succínico, respectivamente, e AR é uma Unidade Esticadora necessária e A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional. Assim, o Conjugado Ligante-Fármaco preferencial é compreendido de uma Unidade de Ligante de direcionamento, uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada e uma Unidade de Conector (LU) interveniente com L_{SS} ou L_S como conector primário (L_R), na qual a L_R está ligada ao ligando Unidade e ao D^+ através de um conector secundário (L_O) para que um componente do L_O seja conectado ao L_R e o mesmo ou diferente componente do L_O seja conectado ao D^+.

1.1 CONECTOR PRIMÁRIO (L_R) COM UNIDADE BÁSICA (BU):

[00214] Um conector primário (L_R) é um componente de uma Unidade de Ligante de um Conjugado Ligante-Fármaco, um composto de Conector de Fármaco ou outro intermediário e, de preferência, tem uma Unidade Básica cíclica ou acíclica, definindo L_R como conector autoestabilizante (L_{SS}) ou conector autoestabilizado (L_S). Em tais Conjugados Ligante-Fármaco, a L_R é conectada a uma Unidade de Ligante através de uma porção succinimida (M^2) quando L_R é L_{SS} ou através de uma porção amida de ácido succínico (M^3) quando L_R é L_S, na qual o último conector primário é obtido a partir da hidrólise da porção M^2 mediada por sua Unidade Básica (BU) ou L_R tem capacidade para essa ligação por meio da interação de um átomo de enxofre de um grupo funcional tiol reativo de um agente de direcionamento com uma porção de maleimida (M^1) de L_{SS} como L_R em um Conector de Fármaco composto ou outro intermediário.

1.1.1 UNIDADE BÁSICA ACÍCLICA

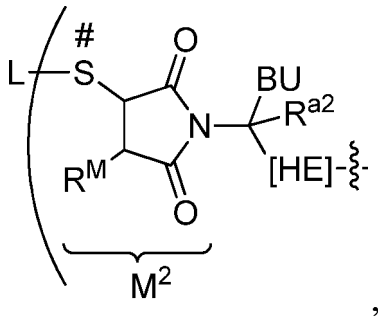
[00215] Em algumas modalidades, L_R- é um conector primário L_{SS} em um composto de Conector de Fármaco que tem a fórmula M^1-AR (BU)-A_O-, em que BU é uma Unidade Básica acíclica. Os ligantes primários de L_{SS} exemplificativos da fórmula em que A_O é uma unidade de aprimoramento da hidrólise (HE) são representados pela subestrutura na Fórmula I na qual L_R é substituído por L_{SS} de:



em que a porção M^1 indicada é uma porção maleimida, BU é Unidade Básica acíclica, a linha ondulada indica ligação covalente a -L_O-D^+, RM é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, HE é uma

Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional e R^{a2} é hidrogênio ou um C_1-C_8 alquila opcionalmente substituída. Uma Unidade Básica acíclica é, em algumas modalidades, compreendida de um alquileno C_1-C_6 opcionalmente substituído, no qual um de seus centros radicais está ligado ao mesmo carbono que R^{a2}, em que esse carbono está na posição alfa em relação ao nitrogênio imida do M^1 e o outro centro radical está ligado a um grupo funcional amina básica de BU. Para evitar a hidrólise prematura do sistema de anel maleimida por catálise básica, o nitrogênio básico do grupo funcional amina básico é tipicamente protonado como uma forma de sal, ou a amina básica do grupo funcional amina básica é protegida com um grupo protetor lábil aos ácidos, de modo que desproteção resulta em uma BU protonada. Para a primeira estratégia para impedir a hidrólise prematura, a amina básica do grupo funcional básico pode ser uma amina primária, secundária ou terciária, ao passo que para a última estratégia, a amina básica do grupo funcional básico pode ser uma amina primária ou secundária.

[00216] Em interação com um grupo funcional tiol reativo de um agente de direcionamento, o conector primário L_{SS} da fórmula M^1-AR (BU)- em um composto de Conector de Fármaco é convertido em uma subestrutura L-L_{SS}- da fórmula L-M^2-AR (BU)-A_O- em uma porção de conector de fármaco quaternizado ligado a L de um Conjugado Ligante-Fármaco de fórmula 1a ou fórmula 1b, no qual L-(L_R- de fórmula 1 é substituído por L-(L_{SS}-, como exemplificado por subestruturas:

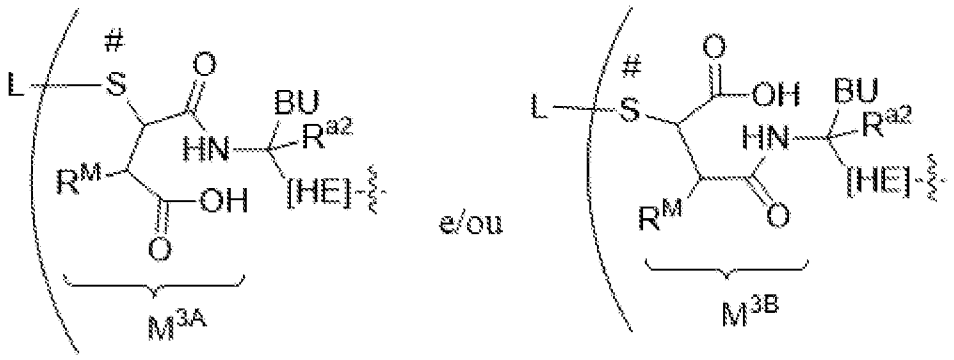


,

em que HE como A_O em uma unidade que melhora a hidrólise e a porção M^2 indicada é uma porção succinimida, em que essa porção é

tiossubstituída por L_S-; e em que L é uma Unidade de Ligante que incorpora ou corresponde ao agente de direcionamento e o átomo de enxofre indicado (#) é derivado de um grupo funcional reativo que contém tiol ou tiol do agente de direcionamento; a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao L_O; A BU é uma Unidade Básica acíclica e os demais grupos variáveis são os definidos para a subestrutura M^1-AR (BU) correspondente acima da qual a BU é uma Unidade Básica acíclica,

Na hidrólise controlada do sistema de anéis succinimida mediada pela Unidade Básica acíclica, a porção L-L_{SS}- com a subestrutura L-M^2-AR (BU)-A_O- acima é convertida em uma com um conector primário L_S para uma Unidade de Ligante ligada a uma porção de conector de fármaco quaternizado, como exemplificado pela (s) subestrutura (s):



em que as porções de conector de fármaco dos compostos conjugados da composição do Conjugado Ligante-Fármaco da fórmula 1a ou fórmula 1b em que L-(L_R- da fórmula 1 é substituída por L-(L_S-podem ser representadas como que tem uma única das L_S acima) ligantes primários ligados a L ou como que tem uma mistura de ambos, referidos coletivamente como L-(M^3-AR (BU)-A_O-, em que BU é uma Unidade Básica acíclica e os demais grupos variáveis são como definidos anteriormente para seu M^2- que contém precursor, em que as porções M^3A e M^3B indicadas são porções amida de ácido succínico (M^3) tiossubstituídas por L_S-, e em que a contribuição das L-(M^3A-AR (BU)-A_O- e L-(M^3B- acima) Os constituintes AR (BU)-A_O- da mistura do composto conjugado dependem da reatividade

relativa dos dois carbonos carbonila do sistema de anéis succinimida da porção ácido succínico (M^2) da porção L-(M^2-AR (BU)-A_O - precursor da hidrólise catalisada por base.

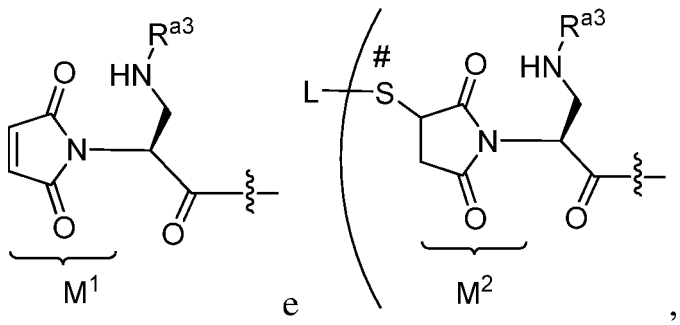
[00217] Em modalidades preferenciais, R^{a2} em qualquer uma das subestruturas M^1-AR (BU)-A_O-, L-(M^2-AR (BU)-A_O- e L-(M^3-AR (BU)-A_O- é –H, -CH_3, –CH_2CH_3 ou –$CH_2CH_2CH_3$. Em outras modalidades preferenciais, [HE] como A_O em qualquer uma dessas estruturas é –C(=O)-. Em qualquer uma dessas modalidades, a BU preferencialmente tem a fórmula de–[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]x-N(R^{a3})(R^{a3}), em que o subscrito x é 0, 1, 2 ou 3, cada R^{a1} é independentemente selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquil- e (C_5-C_{10} heteroaril)-C_1-C_4 alquil-, opcionalmente substituído, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao qual estão ligados e quaisquer carbonos intervenientes definem um C_3-C_6 carbociclo opcionalmente substituído; R^{a3} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou um grupo protetor de nitrogênio, ou juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados definem um C_3-C_6 heterociclo opcionalmente substituído ou ambos R^{a3} juntos definem um grupo protetor de nitrogênio.

[00218] Em modalidades mais preferenciais, uma BU acíclica tem a fórmula -(CH_2) xNH_2, -(CH_2) xNHR^{a3} ou -(CH_2)x$N(R^{a3})$ 2, em que o subscrito x é um número inteiro que está em uma faixa de 1 a 4, com 1 ou 2 particularmente preferencial; e R^{a3}, em cada instância, é independentemente hidrogênio, -CH_3 ou –CH_2CH_3, ou ambos R^{a3}, junto do nitrogênio ao qual estão ligados, definem uma azetidinila, pirrolidinila ou heterociclila de piperidinila, no qual uma amina primária, secundária ou terciária básica é definida é opcionalmente protonado ou está na forma de sal, preferencialmente, como uma forma de sal farmaceuticamente aceitável.

[00219] Em algumas dessas modalidades mais preferenciais, R^{a2} é

hidrogênio e, em qualquer uma das modalidades acima, uma BU acíclica com a estrutura de $-CH_2-NH_2$ ou $-CH_2CH_2-NH_2$ é particularmente preferencial. Um Conjugado Ligante-Fármaco de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, em que R^{a2} é hidrogênio e a Unidade Básica acíclica é $-CH_2-NH_2$ pode ser usado como um comparador para um Conjugado correspondente no qual BU é uma Unidade Básica cíclica cuja estrutura é incorporada naquela do AR e é formalmente derivado por ciclização de uma BU acíclica em R^{a2} em qualquer uma das estruturas L_{SS} ou L_S acima, em que R^{a2} é diferente de hidrogênio, conforme descrito no presente documento. Em qualquer uma dessas modalidades mais preferenciais, RM é preferencialmente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, mais preferencialmente hidrogênio.

[00220] Em modalidades particularmente preferenciais, ligantes primários L_{SS} de um composto de Conector de Fármaco dentro da Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib, em que L_R da Fórmula I é substituída por L_{SS} com uma Unidade Básica acíclica, ou de uma Unidade de Ligante de fármaco quaternizada ligada a uma Unidade de Ligante de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de fórmula 1a ou fórmula 1b no qual L-(L_R- de fórmula 1) é substituído por L-(L_{SS} com uma Unidade Básica acíclica são representados, respectivamente, por subestruturas:

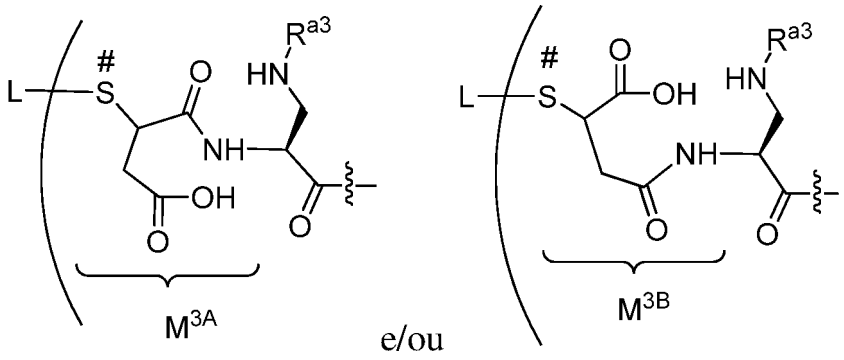


,

em que R^{a3} é preferencialmente hidrogênio, C_1-C_4 alquila ou um grupo protetor de nitrogênio e em que o átomo de nitrogênio básico ao qual R^{a3} está ligado é opcionalmente protonado ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável quando R^{a3} é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila.

[00221] Os conectores primários de L_S são derivados da hidrólise

auxiliada pela Unidade Básica acíclica sob condições controladas desses ligantes primários L_{SS}. A(s) subestrutura(s) exemplificativa(s) não limitativa(s) de Fórmula 1a ou Fórmula 1b daquela hidrólise na qual uma Unidade de Ligante está ligada a uma porção ligante quaternizada de fármaco na qual L-(L_R- de Fórmula 1 é substituído por L-(L_S- é(são) representada(s) por:

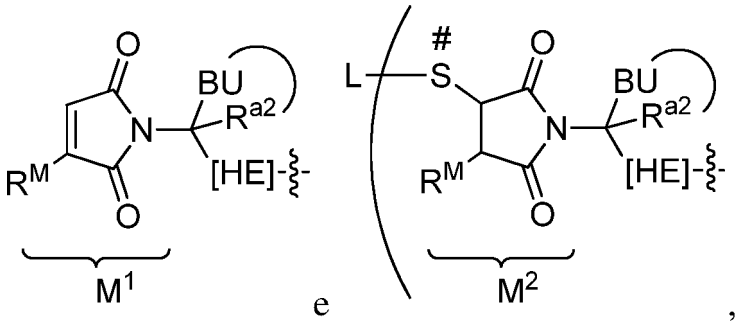


em que o tio substituinte L_S- está ligado ao carbono alfa ao grupo funcional ácido carboxílico ou ao grupo funcional amida da porção amida do ácido succínico (M^3) ou é uma mistura dos dois regioisômeros e em que R^{a3} é hidrogênio, C_1-C_4 alquila ou um grupo protetor de nitrogênio e em que o átomo de nitrogênio básico ao qual R^{a3} está ligado é opcionalmente protonado ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável quando R^{a3} é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila.

[00222] Em modalidades particularmente preferenciais, R^{a3} é hidrogênio, em que o átomo de nitrogênio básico ao qual R^{a3} está conectado é protonado ou em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável ou R^{a3} é –C (=O) Ot-Bu (BOC).

1.1.2 UNIDADE BÁSICA CÍCLICA

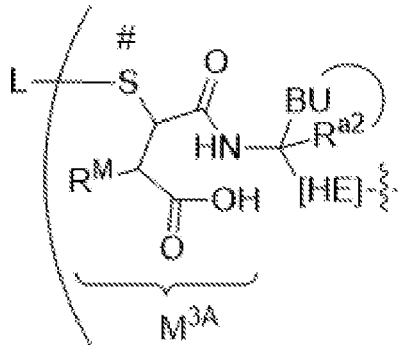
[00223] Conforme mencionado acima, uma porção de L_{SS} ou subestrutura L-(L_{SS} que tem uma Unidade Básica cíclica, em algumas modalidades, corresponde a qualquer uma das Fórmulas M^1-AR (BU)-A_O-, L- e M^2-AR (BU) acima -A_O- nas quais R^{a2} é uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, conforme exemplificado por subestruturas de:



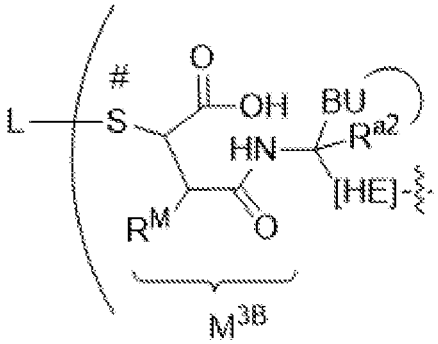
e

,

respectivamente, dentro de um composto de Conector de Fármaco de Fórmula Ia, no qual L_R de Fórmula I é substituído por L_{SS}, ou dentro de uma porção de conector de fármaco ligado a L dentro de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, em que L-(L_R- de Fórmula 1 é substituído por L -(L_S- correspondente a qualquer uma das fórmulas L-(M^3-AR (BU)-A_O- acima) em que R^{a2} é uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, como exemplificado pela (s) subestrutura (s) de:



e/ou



,

em que a BU é formalmente ciclizada em R^{a2}, de modo a fornecer uma Unidade Básica cíclica, conforme indicado pela linha curva sólida, e os demais grupos variáveis são como definidos nas porções L_{SS} e L_S correspondentes nas quais a BU é acíclica.

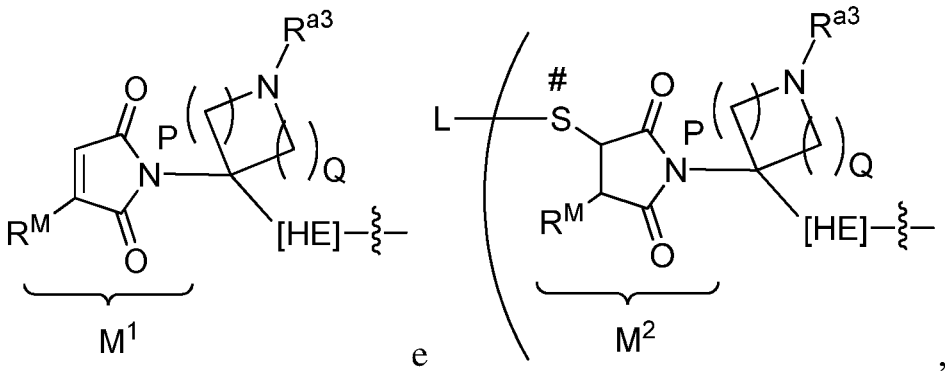
[00224] De preferência, o nitrogênio básico de uma BU cíclica tem capacidade para aumentar a taxa de hidrólise da porção succinimida (M^2) da Fórmula 1a ou Fórmula 1b na qual L-(L_R- da Fórmula 1 é substituída por L-(L_{SS}- para fornecer a porção amida (M^3) de ácido succínico mostrada da Fórmula 1a ou Fórmula 1b, respectivamente, em que L-(L_R- da Fórmula 1 é substituída por L-(L_S-, a um pH adequado em comparação a um Conjugado correspondente em qual R^{a2} é hidrogênio e BU está ausente. Mais

preferencialmente, a melhoria da hidrólise fornecida por um Conjugado correspondente no qual BU é uma Unidade Básica acíclica é substancialmente retida pelo Conjugado possuindo uma Unidade Básica acíclica formalmente derivada dessa BU acíclica.

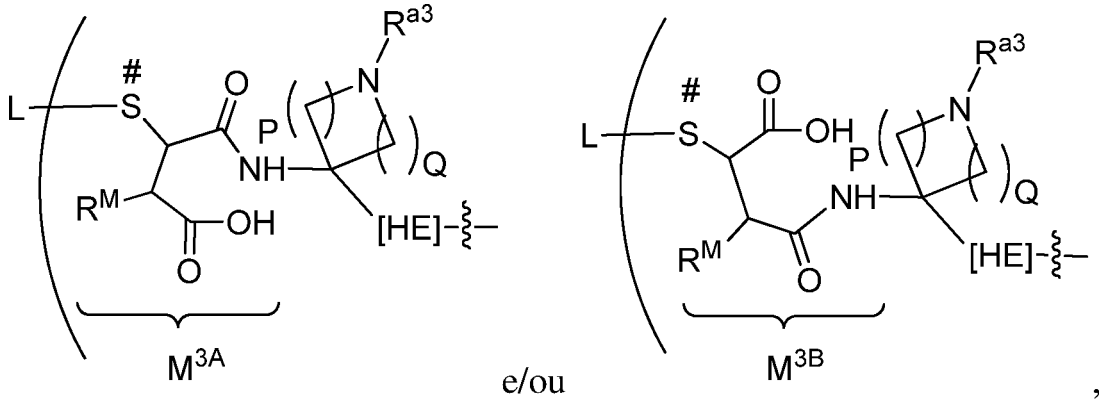
[00225] Formalmente, uma Unidade Básica cíclica em um grupo de modalidades inclui aquelas derivadas da remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de nitrogênio básico de um grupo funcional de amina básica primária ou secundária de uma Unidade Básica acíclica e da remoção de um átomo de hidrogênio de um carbono na opção substituiu a cadeia C_1-C_{12} alquila de carbono de R^{a2} para formar uma porção alquileno e, em seguida, combinando as porções amino e alquileno básicas em seus centros radicais, de modo a formar um C_4-C_{12} espiro-heterociclo correspondente no qual o átomo de nitrogênio radical se torna um heteroátomo estrutural básico de o heterociclo, resultando assim em uma amina secundária ou terciária básica.

[00226] De preferência, o átomo de nitrogênio estrutural básico do C_4-C_{12} espiro-heterociclo é um ou dois átomos de carbono removidos do nitrogênio imida de M^1/M^2 e, portanto, é, de preferência, removido do nitrogênio da amida correspondente de M^3 pelo mesmo número de átomos de carbono subsequentes a hidrólise controlada de M^2.

[00227] Ligantes primários de L_{SS} de um composto de Conector de Fármaco de Fórmula Ia ou ligantes primários de L_{SS} de uma porção de conector de fármaco quaternizado ligado a uma Unidade de Ligando de Fórmula 1a na qual L_R de Fórmula I é substituída por L_{SS}', que é o precursor de L_{SS} em um Ligante Conjugado Ligante-Fármaco da Fórmula 1a, ou no qual L-(L_R- da Fórmula 1 é substituído por L-(L_{SS}-, em que em cada fórmula BU é Unidade Básica cíclica com um espiro-heterociclo no qual o átomo de nitrogênio básico do grupo amina básica funcional da BU é um átomo estrutural é exemplificada por subestruturas de:



respectivamente, e os conectores primários de L_S para uma porção de conector de fármaco quaternizada ligada a uma Unidade de Ligante de fórmula 1b, na qual L-(L_R- da Fórmula 1 é substituído por L-(L_S- e BU é a Unidade Básica cíclica, cada um com uma espiro-heterociclo em que o nitrogênio básico do grupo funcional amina básica é um átomo estrutural é exemplificado por subestruturas de:

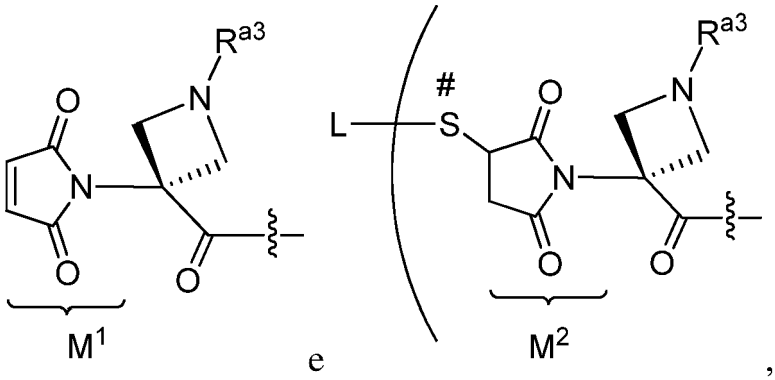


em que RM é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída; o índice P é 1 ou 2; Q subscrito está em uma faixa de 1 a 6; e em que R^{a3} é –H, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, alquileno-C_1-C_4 opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O) 1-36-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno, R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquileno, em que o nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado ou está em uma forma de sal, preferencialmente uma forma de sal farmaceuticamente aceitável, ou R^{a3} é um grupo protetor de nitrogênio, como um ácido lábil adequado grupo de proteção e os demais grupos variáveis são como definidos anteriormente para L_{SS} e ligantes primários L_S que têm as Unidades Básicas acíclicas correspondentes. Em modalidades preferenciais, o índice P é 1 e o

índice Q é 1, 2 ou 3 ou o índice P é 2 e o índice Q é 1 ou 2.

[00228] Um grupo protetor lábil aos ácidos adequado para um nitrogênio amina básico de uma amina primária ou secundária inclui um grupo alquilaxicarbonila, como –C(=O)Ot-Bu (BOC). Em qualquer uma das estruturas acima, nas quais BU é uma Unidade Básica cíclica, [HE] é, preferencialmente, –C (=O)-. Em qualquer uma dessas modalidades preferenciais, RM é preferencialmente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, mais preferencialmente hidrogênio.

[00229] Em modalidades mais preferenciais, os ligantes primários L_{SS} de um composto de Conector de Fármaco de Fórmula Ia, no qual L_R de Fórmula I é substituído por L_{SS} e que tem uma Unidade Básica cíclica e ligantes primários L_{SS} de uma Unidade de Ligante de fármaco quaternizada ligada a uma Unidade de Ligante de Fórmula 1a em qual L-(L_R- de Fórmula 1 é substituído por L-(L_{SS}- e com uma Unidade Básica cíclica), são exemplificadas, respectivamente, por subestruturas de:

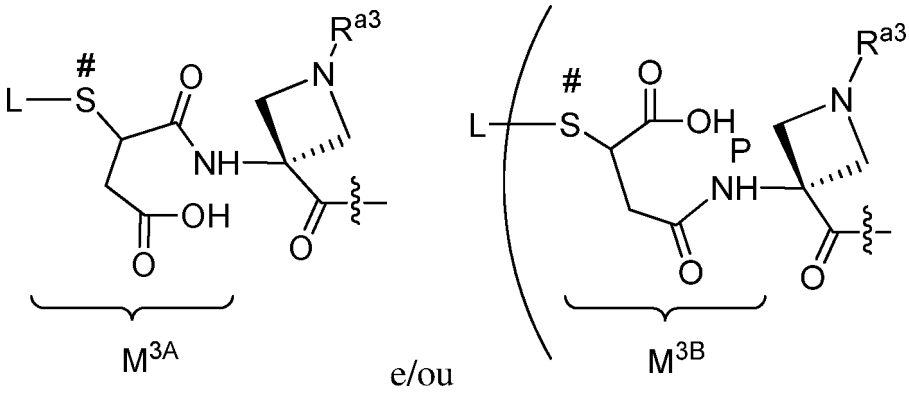


,

em que R^{a3} é –C(=O)O-t-Bu (BOC) ou é hidrogênio, em que na última modalidade o átomo de nitrogênio ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado ou está na forma de sal, preferencialmente na forma de sal farmaceuticamente aceitável.

[00230] Em modalidades mais preferenciais, os ligantes primários L_S de uma porção de conector de fármaco quaternizado ligado a uma Unidade de Ligante em um Conjugado Ligante-Fármaco de fórmula 1b, no qual L-(L_R- de fórmula 1 é substituído por L-(L_S- derivado de hidrólise controlada por a

Unidade Básica cíclica do conector primário L_{SS} acima para um Conjugado Ligante-Fármaco é exemplificada por subestruturas de:



em que o substituinte tio L-(S- tio está ligado ao carbono alfa ao grupo funcional de ácido carboxílico ou ao grupo funcional amida da porção amida do ácido succínico (M^3) ou é uma mistura dos dois regioisômeros, e R^{a3} é –C (=O) Ot-Bu (BOC) ou é hidrogênio, em que na última modalidade o átomo de nitrogênio ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado ou está na forma de sal, preferencialmente na forma de sal farmaceuticamente aceitável.

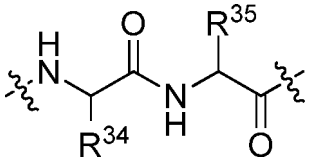
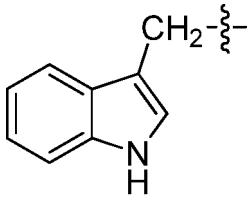
1.2 CONECTORES SECUNDÁRIOS (L_O):

[00231] Os ligantes secundários em uma Unidade de Ligante do Conjugado Ligante-Fármaco ou um composto de Conector de Fármaco ou um intermediário do mesmo é uma porção orgânica situada entre um conector primário (L_R) e uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada (D^+). Um conector secundário (L_O) é submetido a processamento enzimático ou não enzimático, de modo a liberar D^+ como um composto de NAMPTi. Nessas modalidades, uma Unidade Clivável está presente no L_O para permitir esse processamento. Em algumas modalidades de Conjugados Ligante-Fármaco de Fórmula 1, Fórmula 1a ou Fórmula Ia ou compostos de Ligação a Fármacos de Fórmula I ou Fórmula Ia, W é uma Unidade Clivável de Peptídeos, de modo que L_O apresenta um sítio de clivagem para processamento enzimático por uma protease para iniciar a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi. Nessas modalidades, uma Unidade Espaçadora de autoimolação

(Y) intervém entre W e a unidade de fármaco de NAMPT quaternizada, em que a porção de Y do PAB ou do tipo PAB de Y é fixada a W e D^+. Nas modalidades da Fórmula 1, Fórmula 1a Fórmula I ou Fórmula Ia, o processamento enzimático do L_O ocorre em uma Unidade de Glicoronídeo da fórmula –Y(W')-, substituindo W nessas fórmulas, em que W' é uma porção de carboidrato (Su) ligado a uma Unidade Espaçadora de autoimolação (Y) através de um heteroátomo opcionalmente substituído (E') dentro de uma ligação glicosídica, em que essa ligação permite o processamento enzimático de L_O por uma glicosidase para iniciar a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi.

[00232] Em algumas modalidades, a Unidade Clivável de Peptídeo (W) fornece um substrato para uma protease presente dentro ou nas proximidades de células hiperproliferativas, células imunes hiperativadas ou outras células anormais. São preferenciais as unidades de clivagem de peptídeos que não são reconhecidas ou são mal reconhecidas por proteases que podem ser excretadas por células normais distantes do sítio das células anormais direcionadas. Outras Unidades Cliváveis de Peptídeo preferenciais não são reconhecidas ou são mal reconhecidas por proteases com circulação sistêmica, de modo a minimizar a liberação não direcionada de uma Unidade Quaternizada de fármaco de seu Conjugado Ligante de fármaco que resultaria em exposição sistêmica indesejada de um composto de NAMPTi que foi conjugado como Unidade de fármaco quaternizada. Mais preferenciais são aquelas Unidades de Clivagem de Peptídeos que são reconhecidas como substratos por proteases que são proteases reguladoras ou proteases encontradas nos lisossomos, que são compartimentos celulares aos quais um Conjugado Ligante-Fármaco é às vezes entregue após a internalização de um receptor de superfície da membrana ao qual a Unidade de Ligante de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco do ligando se ligou seletiva e especificamente. As proteases reguladoras e lisossômicas são proteases intracelulares

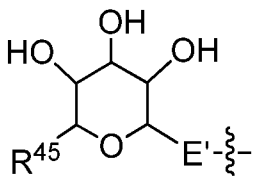
exemplificativos.

[00233] Em uma modalidade, W é uma unidade clivável de peptídeo dentro de um conector secundário da Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib é composta ou consiste em um aminoácido, como glutamato, ou uma porção dipeptídica que tem a estrutura de:  em que as linhas onduladas indicam os locais de ligação covalente dentro de uma Unidade de Ligante compreendida desse conector secundário e R^{34} é benzila, metila, isopropila, isobutila, sec-butila, -CH(OH) CH_3 ou R^{34} tem a estrutura de  , em que a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao esqueleto dipeptídico e R^{35} é metila, -(CH_2) 4-NH_2, -(CH_2) 3NH (C=O) NH_2, -(CH_2) 3NH (C=NH) NH_2 ou -(CH_2) $2CO_2H$, em que a porção de dipeptídeo fornece um sítio de reconhecimento para uma protease, preferencialmente, uma protease reguladora ou lisossômica.

[00234] Em modalidades preferenciais, a Unidade de Clivagem de Peptídeos consiste ou é compreendida de um dipeptídeo. Em outra modalidade, a Unidade de Clivagem de Peptídeos é compreendida ou consiste no dipeptídeo valina-citrulina (val-cit ou vc). Em outra modalidade, a Unidade de Clivagem de Peptídeos é compreendida ou consiste no ácido dipeptídico treonina-glutâmico (thr-glu). Em qualquer uma dessas modalidades, a porção de aminoácido ou dipeptídeo é ligada covalentemente a uma porção de autoimolação de uma Unidade Espaçadora (Y) de autoimolação através de uma ligação amida. Em algumas dessas modalidades, essa ligação amida está entre o carbono carbonila do grupo funcional ácido

carboxílico da alanina ou citrulina e uma amina opcionalmente substituída, cujo átomo de nitrogênio está ligado ao (hetero)arileno central opcionalmente substituído do PAB ou porção de autoimolação do tipo PAB e às vezes é denominada de ligação anilida. Em outras modalidades preferenciais, essa ligação amida está entre o carbono carbonila do grupo funcional do ácido α-carboxílico do glutamato e uma amina opcionalmente substituída cujo átomo de nitrogênio está ligado ao (hetero)arileno central opcionalmente substituído no PAB ou PAB tipo autoimolação. Assim, nessas modalidades, uma porção de autoimolação é compreendida de uma porção arilamina ou heteroarilamina opcionalmente substituída de uma Unidade Espaçadora de autoimolação à qual o grupo funcional de ácido carboxílico acima mencionado de um grupo de aminoácidos ou dipeptídeo está ligado através de uma ligação anilida com o nitrogênio amino ligado àquela porção (hetero)arilamina.

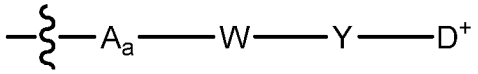
[00235] Em outra modalidade, uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- substituindo W na Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I ou Fórmula Ia dentro de um conector secundário é compreendida de uma porção de carboidrato ligada a glicosídeo (W') ter um sítio de reconhecimento para uma glicosidase. Em modalidades preferenciais, a glicosidase está localizada intracelularmente com células-alvo de um Conjugado Ligante-Fármaco compreendido de essa unidade de glicuronídeo. Nessas modalidades, W' é uma porção de carboidrato (Su) ligada a um heteroátomo glicosídico (E') no qual a ligação entre Su e E' é uma ligação glicosídica, em que Su-E' fornece um sítio de reconhecimento para a clivagem dessa ligação por uma glicosidase. Nessas modalidades, W' tem preferencialmente a estrutura de



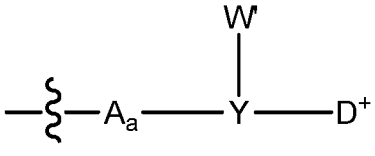
em que R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$ e E' é uma porção heteroátomo, como –O-, -S- ou – NH-, opcionalmente substituído por

uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, que está ligado à porção carboidrato (Su) e a uma porção de autoimolação de uma Unidade Espaçadora de autoimolação Y (conforme indicado pela linha ondulada) em que a ligação à porção carboidrato fornece um sítio de reconhecimento para uma glicosidase. De preferência, esse sítio é reconhecido por uma lisossomo glicosidase. Em algumas modalidades, a glicosidase é uma glicoronidase, de modo que R^{45} seja $-CO_2H$.

[00236] Em modalidades preferenciais, o L_O, além de uma unidade clivável de peptídeos, também é compreendido de uma primeira Unidade Esticadora (A). Em algumas dessas modalidades, A ou uma subunidade da mesma é -LP (PEG)-. Em outras modalidades preferenciais, além de uma unidade de glicuronídeo, o L_O é compreendido de uma primeira Unidade Esticadora (A). Em qualquer uma dessas modalidades A ou uma subunidade da mesma às vezes é -LP(PEG)- na qual L^P é uma unidade de conector paralelo e PEG é uma unidade de PEG. Quando L_O contém uma Unidade de Clivagem de Peptídeos, A, W e Y são dispostos em uma relação linear em relação a D^+, conforme representado nas estruturas $-L_O-D^+$ de s1. Quando L_O contém uma Unidade de Glicoronídeo, que tem a fórmula –Y(W')-, A, W' e Y são dispostas em uma relação ortogonal em relação a D^+, representada nas estruturas $-L_O-D^+$ de s2.



(s1)



(s2)

em que a linha ondulada em qualquer estrutura indica o sítio de ligação covalente a L_R em um composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou Conector de Fármaco e o subscrito a é 0 ou 1, em que em ambas as fórmulas Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação. Quando o subscrito a é 1, a linha ondulada antes de A indica ligação covalente dessa subunidade

L_O a um conector primário (L_R) da Fórmula 1 ou Fórmula I, de preferência, ao L_{SS} da Fórmula 1a ou Fórmula Ia ou ao L_S da Fórmula 1b, substituindo L_R da Fórmula 1 ou Fórmula I. Quando o subscrito a é 0, a linha ondulada indica ligação covalente a L_R na Fórmula 1 ou Fórmula I, ao L_{SS} da Fórmula 1a ou Fórmula Ia ou L_S ou Fórmula 1b.

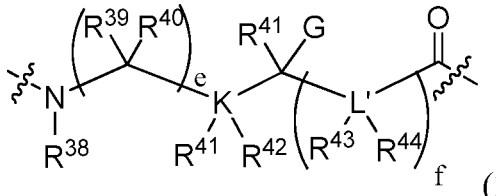
[00237] Em modalidades preferenciais, o índice subscrito a é 1 na estrutura s1 ou s2. Em algumas dessas modalidades, $-A_O$ também está presente, que está ligado covalentemente a A. Em algumas dessas modalidades preferenciais, A ou uma subunidade da mesma é –LP (PEG)-. Em qualquer uma dessas modalidades preferenciais da estrutura s1 ou estrutura s2, a Unidade Espaçadora (Y) ligada a W ou W' é uma Unidade Espaçadora de autoimolação compreendida de uma porção de autoimolação do tipo PAB ou PAB.

[00238] Nessas modalidades da estrutura s1 em um Conjugado Ligante-Fármaco da Fórmula 1, Fórmula 1a ou Fórmula Ib, ou um composto de Conector de Fármaco da Fórmula I ou Fórmula Ia, D^+ é ligado à Unidade de Ligante através de sua Unidade Frontal de NAMPT, de modo que o composto de NAMPTi resultante da clivagem de protease da ligação W-Y tenha a fórmula de H_N-DA-I_N-T_N, em que os grupos variáveis T_N, I_N, DA e H_N são como definidos para modalidades de compostos de NAMPTi ou unidades de fármaco NAMPT quaternizadas. Nessas modalidades da estrutura s2 em um Conjugado Ligante-Fármaco da Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula 1b, ou um composto de Conector de Fármaco da Fórmula I ou Fórmula Ia, D^+ é ligado a uma Unidade de Glicoronídeo em uma Unidade de Ligante na qual W é substituído por –Y(W')- em qualquer uma dessas fórmulas através de sua Unidade Frontal de NAMPT, de modo que o composto de NAMPTi resultante da clivagem de glicosidase da ligação W'-Y tenha a fórmula de H_N-DA-I_N-T_N, em que os grupos variáveis T_N, I_N, DA e H_N são como definidos para modalidades de compostos de NAMPTi ou unidades de fármaco NAMPT

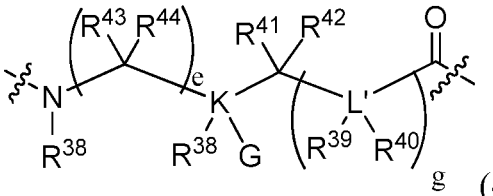
quaternizadas.

[00239] Estruturas de algumas porções A/A_O, W e Y exemplificativas em L_O e seus substituintes são descritas nos documentos nº WO 2004/010957, nº WO 2007/038658, nas Patentes nº 6.214.345. 7.498.298. 7.968.687 e 8.163.888 e nas Publicações de Patente 2009-0111756, 2009-0018086 e 2009-0274713 e essas descrições são incorporadas especificamente a título de referência no presente documento.

[00240] Em algumas modalidades A, ou subunidades das mesmas, tem a estrutura de



f (3),



g (4)

em que as linhas onduladas indicam ligações covalentes no restante de uma Unidade de Conector e em que a linha ondulada à porção carbonila de qualquer estrutura representa o sítio de ligação covalente ao terminal amino de uma porção dipeptídica que compreende W em que W é uma unidade clivável de peptídeos e AW e Y são dispostos linearmente em relação a D^+ ou a linha ondulada da porção carbonila de qualquer estrutura representa uma ligação covalente à PAB ou à porção do tipo PAB de uma Unidade Espaçadora de autoimolação no presente documento descrita em que -(W') Y- é uma Unidade de Glicoronídeo que substitui W na qual W' está ligado a Y e A, W' e Y são dispostos ortogonalmente em relação a D^+, e em que a linha ondulada à porção amino de qualquer uma das estruturas representa o sítio de ligação covalente a uma carbonila- que contém grupo funcional de outra subunidade de A ou L_R ou L_{SS} em um composto de Conector de Fármaco ou Ligante de fármaco ou L_S de um Conjugado Ligante-Fármaco de fármaco se A for uma única unidade discreta, preferencialmente através de A_O; e

em que K e L' são independentemente átomos de C, N, O ou

S, desde que, quando K ou L' for O ou S, R^{41} e R^{42} a K ou R^{43} e R^{44} a L' estejam ausentes e quando K ou L' forem N, um dentre R^{41}, R^{42} a K ou um dentre R^{42}, R^{43} a L' estejam ausentes e desde que dois L' adjacentes não sejam selecionados independentemente como átomos de N, O ou S;

em que os subscritos e e f são números inteiros selecionados independentemente que estão em uma faixa de 0 a 12, e o subscrito g é um número inteiro que está em uma faixa de 1 a 12:

em que G é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -OH, -ORPR, $-CO_2H$, CO_2RPR, em que R^{PR} é uma proteção adequada, -N (R^{PR}) (R^{PR}), em que R^{PR} são independentemente um grupo protetor ou R^{PR} juntos um grupo protetor adequado, ou $-N(R^{45})(R^{46})$, em que um dentre R^{45}, R^{46} é hidrogênio ou R^{PR}, em que R^{PR} é um grupo protetor adequado e o outro é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

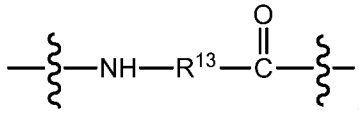
em que R^{38} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída; R^{39}-R^{44} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída, ou tanto R^{39} e R^{40} junto do carbono ao qual estão ligados compreendem um C_3-C_6 ou R^{41} cicloalquila, R^{42} junto com K ao qual estão ligados quando K é C, ou R^{43}, R^{44}, junto de L ', ao qual estão ligados quando L' é C compreende uma C_3-C_6 cicloalquila ou R^{40} e R^{41}, ou R^{40} e R^{43}, ou R^{41} e R^{43} em conjunto com o carbono ou heteroátomo ao qual estão ligados e os átomos que intervêm entre esses carbonos e/ou heteroátomos compreendem um carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 membros, desde que quando K seja átomo de O ou S, R^{41} e R^{42} estejam ausentes , quando K é N, um dentre R^{41}, R^{42} está ausente, quando L 'é O ou S, R^{43} e R^{44} estão ausentes, e quando L' é N, um dentre R^{43}, R^{44} está ausente.

[00241] Em algumas modalidades R^{38} de fórmula (3) ou fórmula (4) é hidrogênio. Em outras modalidades, –K (R^{41})(R^{42}) é $-(CH_2)-$. Em outras modalidades, quando o subscrito e não é 0, R^{39} e R^{40} são hidrogênio em cada

ocorrência. Em outras modalidades, quando o subscrito f não é 0, -L (R^{43}) (R^{44})- é $-CH_2-$ em cada ocorrência.

[00242] Nas modalidades preferenciais, G é $-CO_2H$. Em outras modalidades preferenciais, K e/ou L são C. Em outras modalidades preferenciais, o subscrito e ou f é 0. Ainda em outras modalidades preferenciais, os subscritos e + f são um número inteiro que está em uma faixa de 1 a 4.

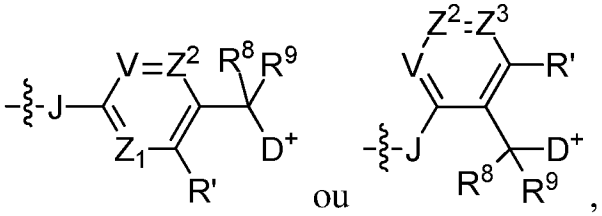
[00243] Em algumas modalidades A ou uma subunidade da mesma tem a estrutura de -NH-C_1-C_{10} alquileno-C(=O)-, -NH-C_1-C_{10} alquileno-NH-C(=O)-C_1-C_{10} alquileno-C(=O)-, -NH-C_1-C_{10} alquileno-C(=O)-NH-C_1-C_{10} alquileno(C=O)-, -NH-(CH_2CH_2O) s-CH_2 (C=O)-, -NH-(carbociclo C_3-C_8)(C=O)-, -NH-(C_6-C_{10} arileno)-C(=O)- e -NH-(heterociclo-C_3-C_8)C(=O).

[00244] Em outras modalidades A, ou uma subunidade da mesma, tem a estrutura de  em que R^{13} é -C_1-C_{10} alquileno-, -C_3-C_8 carbociclo, - C_6-C_{10} arileno-, -C_1-C_{30} heteroalquileno-, -C_3-C_8 heterociclo-, -C_1-C_{10} alquileno-C_6-C_{10} arileno-, - C_6-C_{10} arileno-C_1-C_{10}alquileno-, -C_1-C_{10} alquileno-(C_3-C_8carbociclo)-, -(C_3-C_8 carbociclo)-C_1-C_{10} alquileno-, -C_1-C_{10} alquileno-(C_3-C_8 heterociclo)-, -(C_3-C_8 heterociclo)-alquileno C_1-C_{10}, -(CH_2CH_2O) 1-10 (-CH_2) 1-3- ou -(CH_2CH_2NH) 1-10 (-CH_2) 1-3-. Em algumas modalidades, R^{13} é -C_1-C_{10} alquileno- ou -C_1-C_{30} heteroalquileno-. Em algumas modalidades, R^{13} é -C_1-C_{10} alquileno-, -(CH_2CH_2O) 1-10-(CH_2) 1-3- ou -(CH_2CH_2NH) 1-10-(CH_2) 1-3-. Em algumas modalidades, R^{13} é -C_1-C_{10} alquileno-polietileno glicol ou -polietilenoimina.

[00245] Em modalidades mais preferenciais A, ou uma subunidade da mesma, corresponde em estrutura a um radical alfa-aminoácido, uma porção beta-aminoácido ou outro resíduo ácido que contém amina. Outras modalidades de A como uma única unidade ou com subunidades A1-4 são descritas em modalidades de Unidades de Conector do Conjugado Ligante-

Fármaco que têm a fórmula de -L_R-L_O-, -L_{SS}-L_O-, L_S-L_O ou Unidades de Conector de compostos de Conector de Fármaco que que têm a fórmula de L_R-L_O- ou L_{SS}-L_O-.

[00246] Em qualquer uma das modalidades acima, uma Unidade Espaçadora de autoimolação de L_O tem capacidade para sofrer uma reação de eliminação de 1,4 ou 1,6- subsequente ao processamento enzimático de W/W', o que resulta na clivagem da ligação entre W/W' e a porção de PAB ou tipo PAB de uma Unidade Espaçadora de autoimolação Y. Nas modalidades que têm uma unidade clivável de peptídeo, W e Y são dispostos linearmente dentro de L_O de uma Unidade de Ligante de um Conjugado Ligante-Fármaco de fórmula 1, Fórmula 1a ou Fórmula Ib ou dentro de L_O de uma Unidade de Ligante de um composto de Conector de Fármaco de Fórmula I ou Fórmula Ia em relação a D^+, de modo que -Y-D^+ tenha preferencialmente a estrutura de:



em que D^+ é uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada que corresponde ou incorpora um composto de NAMPTi, J é um heteroátomo opcionalmente substituído cuja capacidade de doação de elétrons é atenuação devido à ligação covalente a W cuja capacidade é restaurada na clivagem da ligação WJ para permitir a fragmentação de Y liberar D^+ como um composto de NAMPTi;

V, Z^1, Z^2 são independentemente =N- ou =C(R^{24})-, em que R^{24} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, -NO_2, -CN, -OR^{25}, -SR^{26}, -N (R^{27}) (R^{28}), C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_6 heteroalquila opcionalmente substituída e –C(R^{29})=C(R^{30})-R^{31}, em que R^{25} é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_6-C_{10} arila opcionalmente substituída ou C_6-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída, R^{26} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_6-

C_{10} arila opcionalmente substituída ou C_5-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída, R^{27} e R^{28} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_6-C_{10} arila opcionalmente substituída ou C_5-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída ou ambos R^{27} e R^{28}, junto do nitrogênio ao qual estão ligados, definem uma heterociclila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído, R^{29} e R^{30} são independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída e R^{31} é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_6-C_{10} arila opcionalmente substituída, C_5-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída, -C(=O)OR^{32} ou -C(=O) NR^{32}, em que R^{32} é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_6-C_{24} arila opcionalmente substituída ou C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída ou quando V, Z^2 ou Z^2, Z^3 são cada um -C(R^{24})-, os substituintes R^{24} adjacentes, junto dos átomos de carbono aromáticos aos quais estão ligados, definem um anel C_5-C_6, carbociclo ou heterociclo, opcionalmente substituído, fundido ao (hetero)arileno central de Y;

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou junto do carbono benzílico ao qual estão ligados definem um C_3-C_6 carbociclo opcionalmente substituído ou um dentre R^8, R^9 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída e o outro é C_5-C_{10} arila opcionalmente substituída ou C_5-C_{10} heteroarila; e R' é hidrogênio ou -NO_2, ou outro grupo de retirada de elétrons ou –OCH_3 ou outro grupo doador de elétrons ou é uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou C_2-C_6 heteroalquila opcionalmente substituída; e

R' é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou é halogênio, -NO_2, -CN ou outro grupo de extração de elétrons ou é –OCH_3 ou outro grupo doador de elétrons ou quando Z^1 ou Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou C_2-C_6 heteroalquila opcionalmente substituída, R' e o substituinte R^{24} adjacente, junto dos átomos de carbono aromáticos aos quais estão ligados, definem um anel C_5-C_6,

carbociclo ou heterociclo, opcionalmente substituído, fundido ao (hetero)arileno central de Y.

[00247] Em modalidades preferenciais, a Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada é conectada ao L_O através de sua Unidade NAMPT (H_N^+) quaternizada através de um átomo de nitrogênio estrutural quaternizado de um sistema de anel heterocíclico ou heteroaromático parcialmente insaturado de 5 ou 6 membros que contém nitrogênio que compreende H_N^+, de modo que a liberação de D^+ forneça um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que os grupos variáveis T_N, I_N, DA e H_N/H_N^+ são conforme definido para modalidades de compostos de NAMPTi ou Unidades de Fármaco NAMPT quaternizadas, em que H_N é composto de um sistema de anel heteroaromático de 5 ou 6 membros que contém nitrogênio; e V, Z^1, Z^2 e Z^3 são independentemente –C(R^{24})= ou –N=;

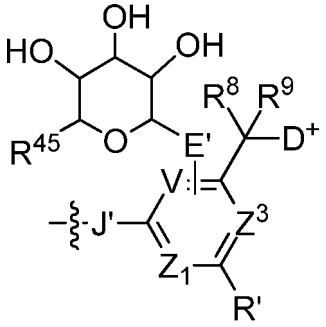
R^{24} selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, -NO_2 e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, um dentre R^8, R^9 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída e o outro é hidrogênio; e R' é hidrogênio ou é -NO_2 ou outro grupo de retirada de elétrons ou é –OCH_3 ou outro grupo de doação de elétrons; e J é –N(R33)-, em que R33 é como definido para R32 e é preferencialmente hidrogênio ou metila,

em que a linha ondulada até J representa ligação covalente do átomo de nitrogênio de –N (R33)- a W da Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I ou Fórmula Ia, de modo a inibir a capacidade de doação de elétrons de J para estabilizar adequadamente o componente (hetero)arileno central da Unidade Espaçadora de autoimolação e em que o processamento enzimático de W como uma unidade clivável de peptídeos por uma protease resulta na desinibição dessa capacidade, como quando J está ligado à porção carbonila de uma carbonila- que contém um grupo funcional da Unidade de Clivagem de Peptídeos. Como resultado desse processamento, a liberação do

substituinte benzílico mencionado acima do componente central (hetero)arileno (isto é, D^+) é iniciada para fornecer um composto de NAMPTi, que nas modalidades preferenciais tem a fórmula de H_N-DA-I_N-T_N, em que os grupos variáveis T_N, I_N, DA e H_N são conforme descrito para compostos de NAMPTi ou unidades de fármaco NAMPT quaternizadas.

[00248] Em outras modalidades preferenciais, não mais que dois de R^{24} são diferentes de hidrogênio. Em outras modalidades preferenciais, um ou ambos R^8 e R^9 são hidrogênio ou J é –NH-. Em ainda outras modalidades preferenciais V, Z^1, Z^2 e Z^3 são cada um = CH-, ou um de V, Z^1, Z^2 ou um de V, Z^1, Z^3 é =C(R^{24}), em que R^{24} é um grupo de retirada de elétrons e o restante é =CH-. Em modalidades mais preferenciais, V, Z^1, Z^2/Z^3 são, cada um, =CH-; e R^8 e R^9 são cada um hidrogênio. Em outras modalidades mais preferenciais, V, Z^1, Z^2/Z^3 são cada um =CH- e R^8 e R^9 são cada um hidrogênio e J' é –NH-.

[00249] Nas modalidades que têm uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')-, na qual W de Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I ou Fórmula Ia é substituída por essa Unidade de Glicoronídeo, W' e Y são dispostos ortogonalmente dentro de L_O da Unidade de Conector em relação a $–D^+$, em que Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação com sua porção de PAB ou tipo PAB ligada a uma porção carboidrato (Su) ligada a glicosídeo através de um heteroátomo opcionalmente substituído (E'), de modo a exibir um sítio de reconhecimento para uma glicosidase. Nessas modalidades, a disposição ortogonal de Y e W' em relação a $–D^+$ é representada pela estrutura de:



em que J' e E' são selecionados

independentemente a partir do grupo que consiste em –O–, S- e NH opcionalmente substituído, incluindo –N (R33)-, em que R33 é como definido para R32, preferencialmente hidrogênio ou metila;

V, Z^1 e Z^3 são independentemente –C(R^{24})= ou –N =; R^{24} são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, -NO_2, -CN, -OR25, -SR26, -N (R27) (R28), –C (R29)=C(R30)-R31, W', C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída e C_2-C_6 heteroalquila opcionalmente substituída;

desde que E' de W' esteja ligado a um de V, Z^1, Z^3, no qual esse grupo variável seja definido como =C(R^{24})-(ou seja, um dentre R^{24} é W'- da fórmula Su-E'-) de modo que W' e a porção –C(R^8)(R^9)-D^+ estejam em uma relação 1,2 ou 1,4 e sejam fornecidos e os outros V, Z^1, Z^2 sejam definidos por = N- ou =C(R^{24})- em que R^{24} é diferente de W'; e R^{45} é –CH_2OH ou –CO_2H; e

em que R25 é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_6-C_{10} arila opcionalmente substituída ou C_5-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída; R26 é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_6-C_{10} arila opcionalmente substituída ou C_5-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída e R27 e R28 são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_6-C_{10} arila opcionalmente substituída ou C_5-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída ou R27 e R28, junto do nitrogênio ao qual estão ligados, definem uma heterociclila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído, R29 e R30 são independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída e R31 é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_6-C_{10} arila opcionalmente substituída, C_5-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída, -CN, -C(=O) OR32 ou -C(=O) NR32; em que R32 é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, opcionalmente um C_6-C_{10} arila ou C_6-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída;

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou junto do carbono benzílico ao qual ambos estão ligados, definem um C_3-C_6 carbociclo opcionalmente substituído ou um dentre R^8, R^9 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída e o outro é C_6-C_{10} arila opcionalmente substituída ou C_5-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída; R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$;

R' é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou é $-NO_2$, ou outro grupo de extração de elétrons ou é $–OCH_3$ ou outro grupo doador de elétrons ou quando Z^1 ou Z^3 é $=C(R^{24})-$ em que R^{24} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou C_2-C_6 heteroalquila opcionalmente substituída, R' e o substituinte R^{24} adjacente, junto dos átomos de carbono aromáticos aos quais estão ligados, definem um anel C_5-C_6, carbociclo ou heterociclo, opcionalmente substituído, fundido ao (hetero)arileno central de Y; e

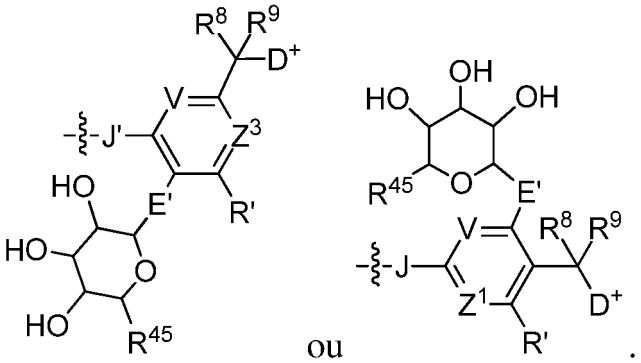
a linha ondulada até J' representa ligação covalente de J' a um grupo funcional de A caso o índice a seja 1 ou até A_O caso o índice a seja 0 e o A_O está presente (por exemplo, quando J' está ligado ao radical carbonila de uma carbonila - que contém grupo funcional de A de L_O ou A_O de L_R) ou AR caso A e A_O estejam ausentes;

e em que o processamento enzimático de W'-E' por uma glicosidase resulta na desinibição da capacidade de E' como um grupo doador de elétrons para desencadear a eliminação de 1,4- ou 1,6 do substituinte benzílico do (hetero)arileno central da Unidade Espaçadora de autoimolação Y do PAB ou do tipo PAB. Como resultado, é iniciada a liberação desse processamento, a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi que, nas modalidades preferenciais, têm a fórmula de H_N-DA-I_N-T_N, em que os grupos variáveis T_N, I_N, DA e H_N são conforme descritos para compostos de NAMPTi ou unidades de fármaco NAMPT quaternizadas.

[00250] Em modalidades preferenciais, pelo menos um dentre R^{24} não substituído por uma ligação a W' é um grupo de retirada de elétrons,

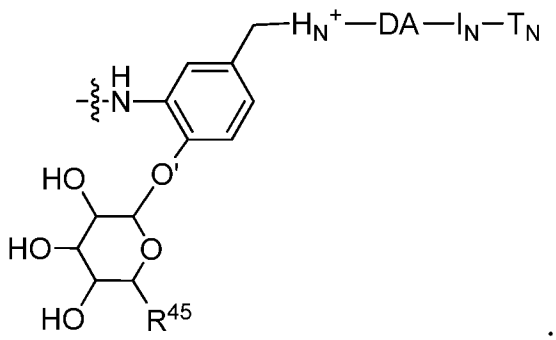
preferencialmente halogênio, ou um de V1, Z^2, Z^3 é = N- e o restante é =C(R^{24}) no qual um dos substituintes R^{24} é substituído por uma ligação a W'. Em outras modalidades preferenciais, R' é um grupo de remoção de elétrons, preferencialmente, -NO_2.

[00251] Em outras modalidades preferenciais, a disposição ortogonal que envolve a porção de autoimolação de Y ligado a W' e D^+ é representado pela estrutura de:



em que o grupo variável é conforme descrito anteriormente. Nas modalidades mais preferenciais da disposição ortogonal acima, –E'- é –O- ou –NH-, em que o oxigênio como o heteroátomo ligado glicosídico é representado por O 'e V e Z^3/Z^1 são cada um =C(R^{24}), em que R^{24} é independentemente hidrogênio ou um grupo de retirada de elétrons. Em outras modalidades preferenciais, R^8 e R^9 são hidrogênio e um de V e Z^1 ou um de V e Z^3 é =CH- e o outro é =C(R^{24})-, em que R^{24} é um grupo de retirada de elétrons, preferencialmente, halogênio. Em outras modalidades preferenciais, E' é O' e J' é –NH, V, Z^1/Z^2 são cada =CH- e R' é hidrogênio ou um grupo de retirada de elétrons, preferencialmente –NO_2.

[00252] Em modalidades particularmente preferenciais, –Y(W')- D^+ tem a estrutura de:

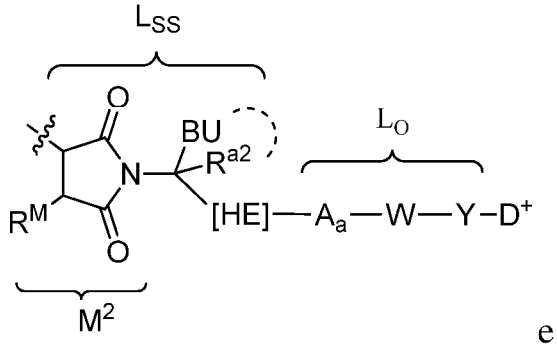


1.3 UNIDADES DE CONECTOR L_R-L_O

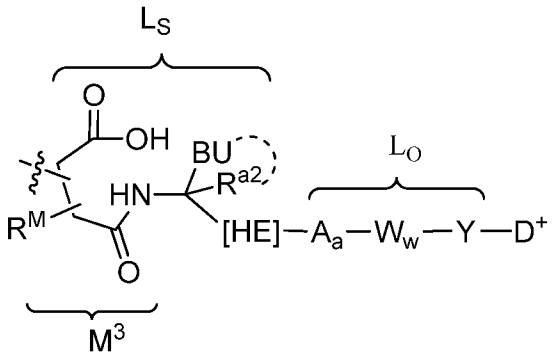
[00253] Em um grupo de modalidades de Unidades de Conector -L_R-L_O-, -L_{SS}-L_O- ou -L_S-L_O- de um Conjugado Ligante-Fármaco ou unidade de L_R-L_O- ou L_{SS}-L_O- de compostos de ligantes de fármacos que são às vezes indicados como L_R'-L_O- ou L_{SS}'-L_O- para indicar que são precursores das unidades de ligação de um Conjugado Ligante-Fármaco, uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada em qualquer um dos –W-Y-D^+ ou –Y(W') as estruturas -D^+ descritas no presente documento representam um composto de NAMPTi no qual um átomo de nitrogênio heteroarila de sua Unidade Frontal de NAMPT (H_N) é quaternizado por ligação covalente a uma Unidade Espaçadora de autoimolação como H_N^+, na qual a dita fixação retém a aromaticidade da heteroarila ou se rompe, formando um sistema de anel heterocíclico parcialmente insaturado com um átomo de nitrogênio estrutural quaternizado. No último caso, a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi restaura a aromaticidade da heteroarila com o átomo de nitrogênio estrutural, deixando de ser quaternizado. Em modalidades preferenciais, o átomo de nitrogênio então quaternizado é o de um sistema de anel heteroaromático de 6 membros opcionalmente substituídos que compreende um mimético de pirimidina ou mimético de nicotinamida representado por H_N ou H_N-DA-, respectivamente, de modo que a quaternização de um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel heteroaromático forneça H_N^+ como um mimético quaternizado com pirimidina ou H_N^+-DA- como um mimético quaternizado com nicotinamida que retém sua aromaticidade.

[00254] Em algumas dessas modalidades, nas quais L_O tem a estrutura

s1 e tem uma Unidade Básica acíclica ou cíclica, -L_{SS}-L_O-D^+ tem uma porção de conector de fármaco quaternizada dentro de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de Fórmula 1a e seu produto de hidrólise -L_S- L_O-D^+ na Fórmula 1b, na qual o índice p é substituído por p' cuja formação nas modalidades preferenciais é catalisada por uma Unidade Básica acíclica ou cíclica tem as estruturas de:

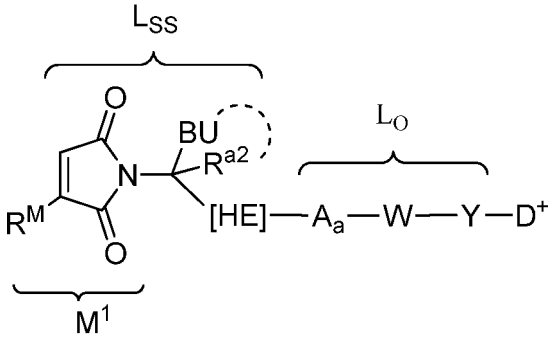


e



,

respectivamente, e os compostos de Conector de Fármaco correspondentes da fórmula Ia têm a estrutura de:

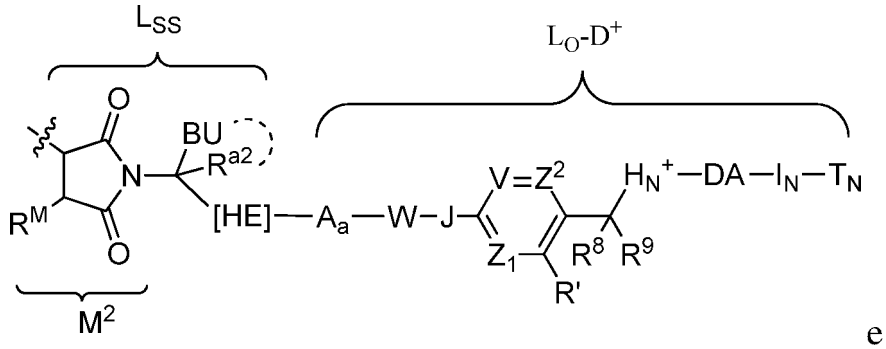


,

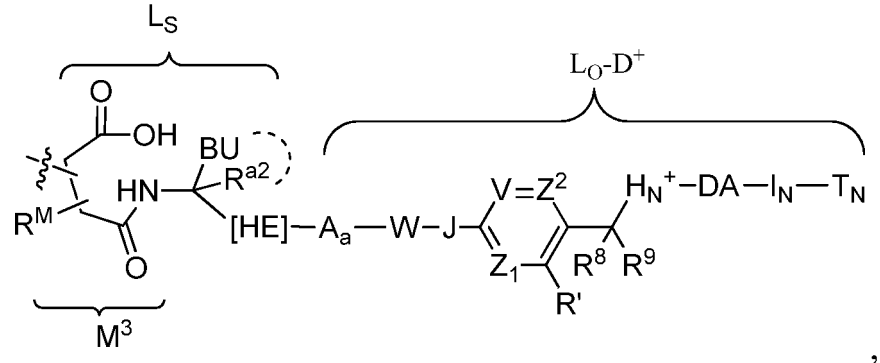
respectivamente, em que a ação da protease em W como uma unidade clivável de peptídeo inicia a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi, a linha ondulada indica ligação covalente de uma Unidade de Ligante que para a porção M^3 em L_S é ao átomo de carbono adjacente ao

ácido do mesmo ou grupo funcional amida com RM ligado ao carbono adjacente ao restante do grupo funcional; a linha pontilhada curvada indica ciclização opcional de modo quando estiver ausente a BU seja uma Unidade Básica acíclica e R^{a2} seja C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída e quando presente a BU e R^{a2}, junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados, definam uma Unidade Básica cíclica; A é uma primeira Unidade Esticadora opcional; o subscrito a é 0 ou 1, indicando a ausência ou presença de A, respectivamente; [HE] é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional; RM é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila; Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação do tipo PAB ou tipo PAB, conforme descrito no presente documento para ligantes secundários; e D^+ é uma Unidades de Fármaco de NAMPT quaternizada.

[00255] Em modalidades preferenciais, -L_{SS}-L_O-D^+ e -L_S-L_O-D^+, em que L_O é da estrutura s1 em um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da Fórmula 1a ou Fórmula 1b, no qual o subscrito p é substituído por p' e com uma Unidade Básica cíclica e Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação de PAB ou do tipo PAB têm as estruturas de:

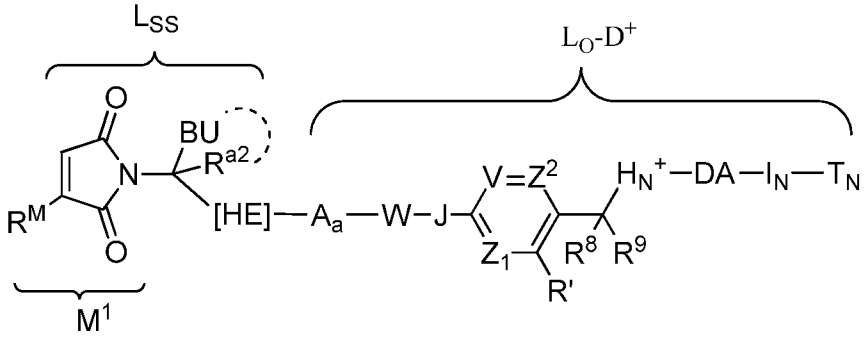


e



,

respectivamente, e os compostos de Conector de Fármaco correspondentes da fórmula Ia têm a estrutura de:



em que o resíduo M¹ indicado representa uma porção de maleimida, em que a ação da protease em W como uma Unidade Clivável de Peptídeo inicia a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi da fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que H_N é uma Unidade Frontal de NAMPT e H_N^+ é a Unidade Frontal da NAMPT quaternizada na qual um átomo de nitrogênio estrutural do sistema heterocíclico ou heteroaromático parcialmente insaturado de 5 ou 6 membros que contém nitrogênio que compreende H_N^+ é quaternizado, DA é uma Unidade de Aceitador-Doador de NAMPT com ciclização opcional de volta à H_N^+, I_N é um Unidade de Interconexão de NAMPT, T_N é uma Unidade Traseira de NAMPT com ciclização opcional de volta para si ou para I_N, a linha ondulada indica ligação covalente de uma Unidade de Ligante, que para a porção M³ em L_S é ao átomo de carbono adjacente ao seu ácido ou grupo funcional amida com RM ligado ao carbono adjacente ao restante grupo funcional; a linha pontilhada curvada indica ciclização opcional, de modo que, quando ausente, a BU seja uma Unidade Básica acíclica e R^{a2} seja C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída e quando presente a BU e R^{a2}, junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados, definam uma Unidade Básica cíclica; A é uma primeira Unidade Esticadora opcional; o subscrito a é 0 ou 1, indicando a ausência ou presença de A, respectivamente; [HE] é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional; RM é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila; V, Z^1 e Z^2 são independentemente =N- ou =C(R^{24})-, em que R^{24}, selecionado

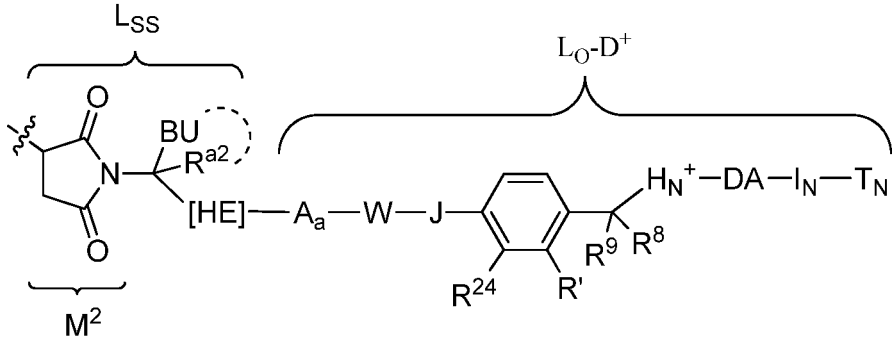
independentemente, é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons; R' é hidrogênio, um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons; R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou, junto do carbono benzílico ao qual estão ligados, definem um C_3-C_6 carbociclo opcionalmente substituído, ou um dentre R^8, R^9 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída e o outro é C_6-C_{10} arila opcionalmente substituída ou C_5-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída; J é um heteroátomo opcionalmente substituído, como –O- ou –NH- opcionalmente substituído, que inclui –N (R33), em que R33 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída; e

Em modalidades preferenciais, dois dentre V, Z^1, Z^2 são =CH- e o restante é =N- ou =C(R^{24})-, em que R^{24} é hidrogênio, um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons; R' é um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons e R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila. Em outras modalidades preferenciais, dois dentre V, Z^1, Z^2 são =CH- e o restante é =N- ou =C(R^{24})-, em que R^{24} é um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons, hidrogênio R' e R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, C_1-C_4 alquila ou fenila opcionalmente substituída. Em outras modalidades preferenciais, J é –NH- e dois de V, Z^1, Z^2 são =CH- e o restante é =C(R^{24})-, em que R^{24} é um grupo doador de elétrons, preferencialmente um C_1-C_6 alcóxi ou um grupo de retirada de elétrons, preferencialmente, $–NO_2$, e R' é hidrogênio e R^8 e R^9 são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, $-CH_3$ e $–CH_2CH_3$. Em outras modalidades preferenciais, V, Z^1, Z^2 são cada = CH- e R^8 e R^9 são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, $-CH_3$ e $–CH_2CH_3$, J' é –NH- e R' é hidrogênio. Nessas modalidades, os resíduos M^2 e M^3 indicados representam uma porção succinimida e uma porção amida do ácido succínico, respectivamente.

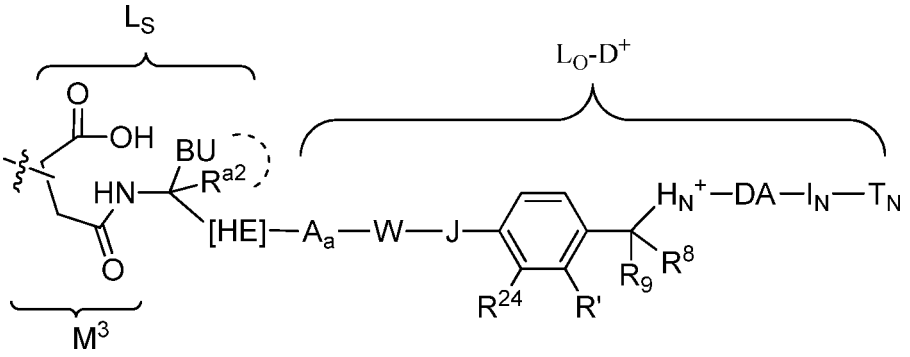
[00256] Em qualquer uma das modalidades anteriores, preferencialmente, dois dentre V, Z^1, Z^2 são =CH- e o restante é =N- ou =C(R^{24})-, em que R^{24} é hidrogênio, um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons; R' é hidrogênio, um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons e R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila. Em outras modalidades preferenciais, dois dentre V, Z^1, Z^2 são =CH- e o restante é =N- ou =C(R^{24})-, em que R^{24} é um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons, hidrogênio R' e R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, C_1-C_4 alquila ou fenila opcionalmente substituída. Em outras modalidades preferenciais, J é –NH- e dois de V, Z^1, Z^2 são =CH- e o restante é =C(R^{24})-, em que R^{24} é um grupo doador de elétrons, preferencialmente um C_1-C_6 alcóxi ou um grupo de retirada de elétrons e R' é hidrogênio e R^8 e R^9 são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, -CH_3 e –CH_2CH_3. Em ainda outras modalidades preferenciais V, Z^1, Z^2 são cada =CH- e R^8 e R^9 são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, -CH_3 e –CH_2CH_3, J é –NH- e R' é um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons

[00257] Em outras modalidades preferenciais, em qualquer uma das modalidades anteriores da fórmula L_{SS}-L_O-D^+ de um composto de Conector de Fármaco da Fórmula Ia, ou da fórmula -L_{SS}-L_O-D^+ ou -L_S-L_O-D^+ de um Conjugado Ligante-Fármaco de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, respectivamente, de preferência, R^8 e R^9 são cada um hidrogênio, [HE] é –C(=O)-, e um dentre V, Z^1, Z^2 é =C(R^{24}), em que R^{24} é um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons e o restante é =CH- e R' é hidrogênio ou R^8 e R^9 são cada um hidrogênio, [HE] é –C(=O)- e V, Z^1, Z^2 são =CH- e R' é um grupo de retirada de elétrons ou um grupo de doação de elétrons. Em modalidades mais preferenciais, cada um dentre V, Z^1, Z^2 é =CH- e R^8 e R^9 são cada um hidrogênio, J é –NH- e R' é hidrogênio.

[00258] Em outras modalidades preferenciais, -L_{SS}-L_O-D^+ de uma porção de conector de fármaco quaternizada dentro de um composto de Ligante de Fármaco da Fórmula Ia e seu produto de hidrólise -L_S-L_O-D^+ na Fórmula 1b na Fórmula 1b, em que o subscrito p é substituído por p' e L_O é da estrutura 1s, de modo que A, W e Y estejam em uma configuração linear em relação a D^+, são representados por:

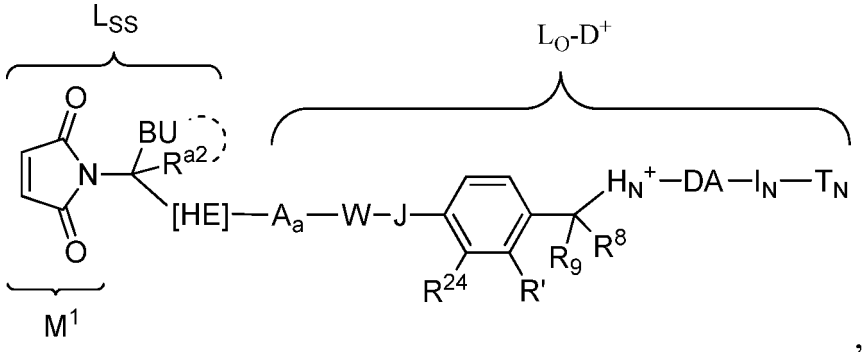


e



,

respectivamente, e os compostos de Conector de Fármaco correspondentes da Fórmula Ia são representados por:

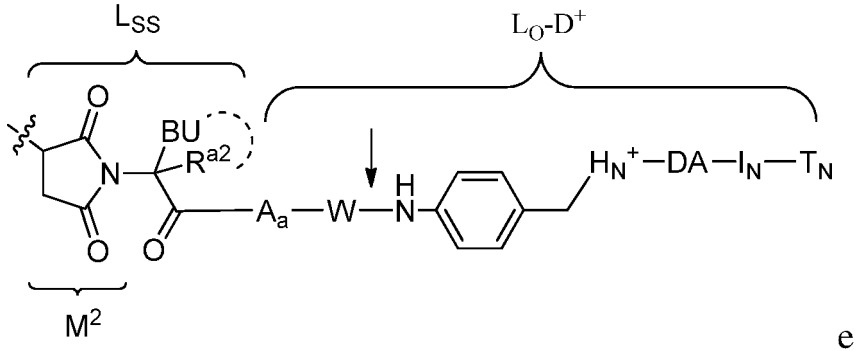


,

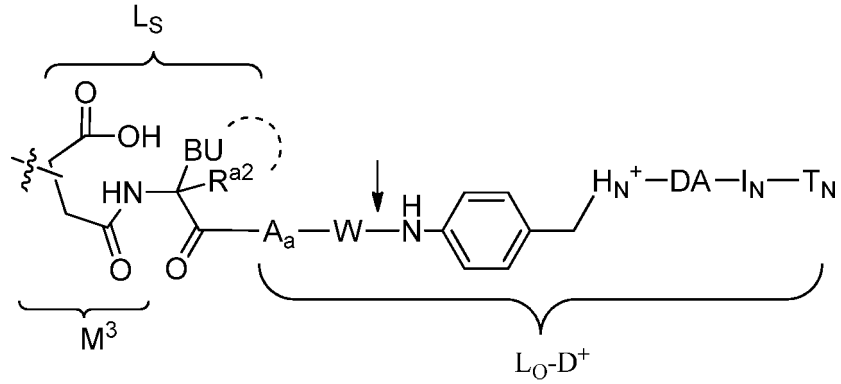
em que -D^+ tem a fórmula de –H_N^+-DA-I_N-T_N e ação de protease em W, uma vez que uma unidade clivável de peptídeo inicia a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N,

R^{24} é um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons e R' é hidrogênio ou R^{24} é hidrogênio e R' é um grupo de doação de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons ou tanto R^{24} quanto R' são hidrogênio; e W é uma unidade clivável de peptídeo, e a linha pontilhada curvada e outros grupos variáveis são, conforme descrito anteriormente, para porções de conector de fármaco quaternizadas em Conjugados Ligante-Fármaco de fármaco que têm uma Unidade Básica acíclica ou cíclica em ligantes secundários cliváveis em peptídeos.

[00259] Nas porções de conector de fármaco quaternizadas e composto de Conector de Fármaco, de preferência, J é –NH-. Em modalidades mais preferenciais nas quais A, W e Y em L_O estão em uma configuração linear em relação a D^+, uma porção de conector de fármaco quaternizada dentro de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de Fórmula 1a na qual o subscrito p é substituído por p' é de fórmula $-L_{SS}-L_O-D^+$ ou é o produto de hidrólise do mesmo de fórmula $-L_S-L_O-D^+$ na Fórmula 1b, em que o subscrito p é substituído por p' e em que D^+ tem a fórmula de $–H_N^+$-DA-I_N-T_N, tem as estruturas de:

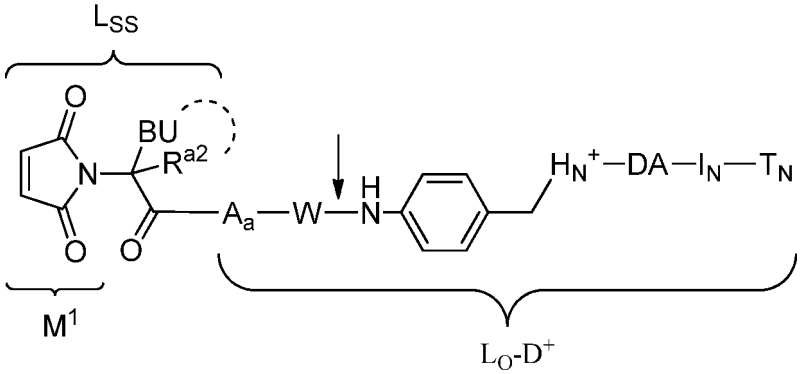


e



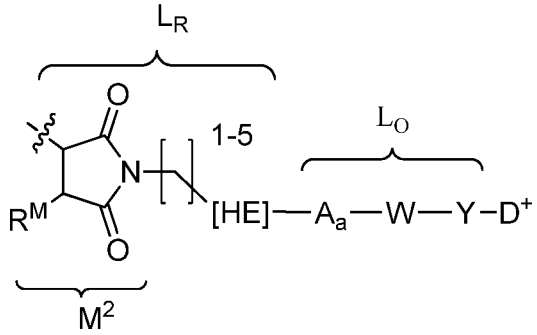
,

respectivamente, e os compostos de Conector de Fármaco correspondentes da fórmula L_{SS}-L_O-D^+ na Fórmula Ia têm a estrutura de:



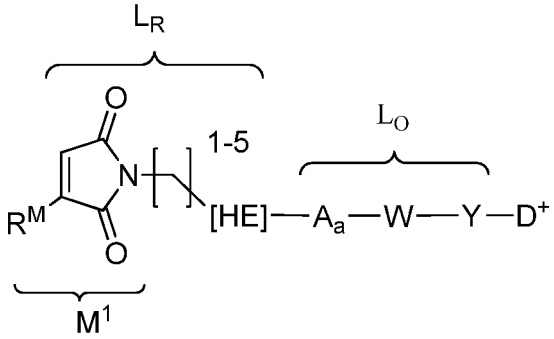
em que $-H_N^+$-DA-I_N-T_N representa -D^+; em que a clivagem de protease da ligação WN indicada inicia a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N e em que em qualquer uma das subestruturas acima -L_O-D^+ W é uma unidade clivável de peptídeo que consiste ou é compreendida de um aminoácido ou um dipeptídeo, em que a porção de aminoácido ou dipeptídeo está na extremidade distal de W e a ligação indicada é uma ligação de amida clivável especificamente por uma protease intracelular em comparação a proteases séricas de circulação livre e em que os grupos variáveis restantes são como previamente definido para porções de conector de fármaco quaternizadas em Conjugados Ligante-Fármaco de fármaco e Ligantes de fármaco com uma Unidade Básica acíclica ou cíclica e um conector secundário clivável por peptídeos.

[00260] Em outras modalidades, nas quais L_O é da estrutura s1 e não tem uma Unidade Básica, -L_R-L_O-D^+ de uma porção de conector de fármaco quaternizada dentro de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco ou de um composto da mesma na qual o subscrito p é substituído por p' da Fórmula 1, tem a estrutura de:



e

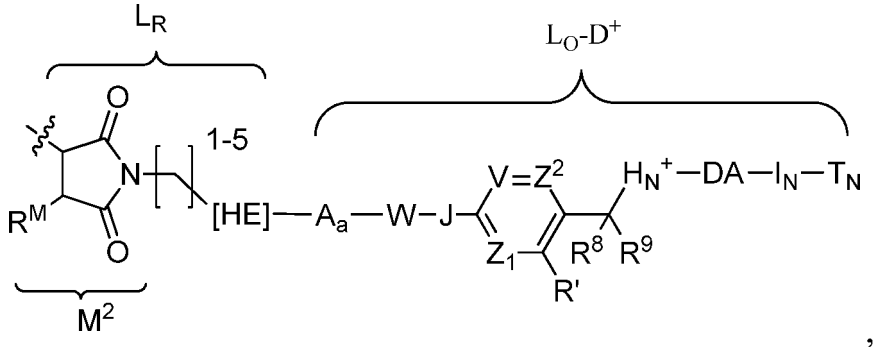
e compostos ligantes de fármacos correspondentes de fórmula I têm a estrutura de:



,

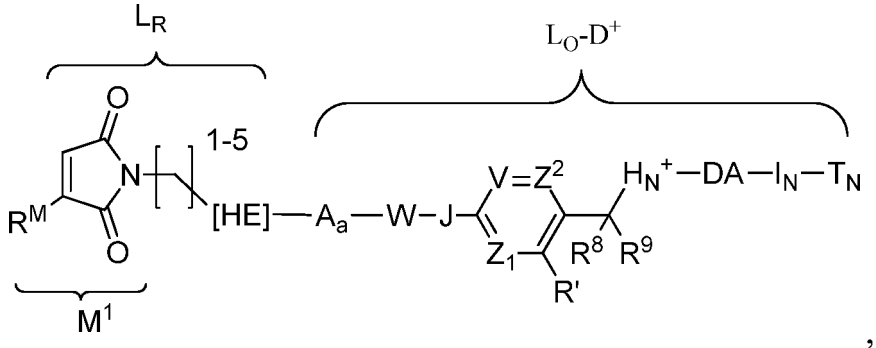
respectivamente, em que a ação da protease em W como uma Unidade Clivável de Peptídeo inicia a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi, a linha ondulada indica ligação covalente de uma Unidade de Ligante; A é uma primeira Unidade Esticadora opcional; o subscrito a é 0 ou 1, indicando a ausência ou presença de A, respectivamente; [HE] é uma Unidade de Aprimoramento de hidrólise opcional; RM é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila; Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação do tipo PAB ou tipo PAB, conforme descrito no presente documento para ligantes secundários; e D^+ é uma Unidades de Fármaco de NAMPT quaternizada.

[00261] Em modalidades preferenciais, $-L_R-L_O-D^+$ na qual L_O é da estrutura s1 em uma Conjugado Ligante-Fármaco de Fármaco ou composto do mesmo na qual o subscrito p é substituído por p' da Fórmula 1 e não tem uma Unidade Básica e Y é um PAB ou A Unidade Espaçadora de autoimolação do tipo PAB tem a estrutura de:



,

e compostos ligantes de fármacos correspondentes de fórmula I têm a estrutura de:



,

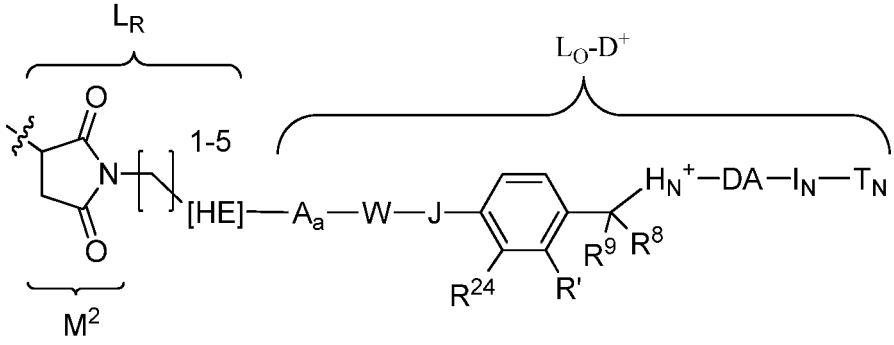
em que a ação de protease em W como uma Unidade Clivável de Peptídeo inicia a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que H_N é uma Unidade Frontal de NAMPT e H_N^+ é a Unidade Frontal de NAMPT quaternizada na qual um átomo de nitrogênio estrutural do sistema heterocíclico ou heteroaromático parcialmente insaturado de 5 ou 6 membros que contém nitrogênio que compreende H_N^+ é quaternizado, DA é uma Unidade de Aceitador-Doador NAMPT com ciclização opcional de volta a H_N^+, I_N é uma Unidade de Interconexão de NAMPT, T_N é uma Unidade Traseira de NAMPT que tem ciclização opcional de volta para si ou para I_N, a linha ondulada indica ligação covalente de uma Unidade de Ligante; A é uma primeira Unidade Esticadora opcional; o subscrito a é 0 ou 1, indicando a ausência ou presença de A, respectivamente; [HE] é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional; RM é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila; V, Z^1 e Z^2 são independentemente = N- ou =C(R^{24})-, em que R^{24}, selecionado independentemente, é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, um grupo doador de elétrons ou um grupo

de retirada de elétrons; R' é hidrogênio, um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons; R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou, junto do carbono benzílico ao qual estão ligados, definem um C_3-C_6 carbociclo opcionalmente substituído, ou um dentre R^8, R^9 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída e o outro é C_6-C_{10} arila opcionalmente substituída ou C_5-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída; J é um heteroátomo opcionalmente substituído, como –O- ou opcionalmente substituído –NH- consistente com o requisito de J para iniciar a autoimolação na clivagem da ligação WN, que inclui –N (R33), em que R33 é hidrogênio ou opcionalmente C_1-C_6 alquila substituída.

[00262] Em modalidades preferenciais, dois dentre V, Z^1, Z^2 são =CH- e o restante é =N- ou =C(R^{24})-, em que R^{24} é hidrogênio, um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons; R' é um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons e R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila. Em outras modalidades preferenciais, dois dentre V, Z^1, Z^2 são =CH- e o restante é =N- ou =C(R^{24})-, em que R^{24} é um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons, hidrogênio R' e R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, C_1-C_4 alquila ou fenila opcionalmente substituída. Em outras modalidades preferenciais, J é –NH- e dois de V, Z^1, Z^2 são =CH- e o restante é =C(R^{24})-, em que R^{24} é um grupo doador de elétrons, preferencialmente um C_1-C_6 alcóxi ou um grupo de retirada de elétrons, preferencialmente, $–NO_2$, e R' é hidrogênio e R^8 e R^9 são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, $-CH_3$ e $–CH_2CH_3$. Em outras modalidades preferenciais, V, Z^1, Z^2 são cada = CH- e R^8 e R^9 são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, $-CH_3$ e $–CH_2CH_3$, J é –NH- e R' é hidrogênio. Nessas modalidades, o resíduo M^2 indicado representa uma porção de succinimida.

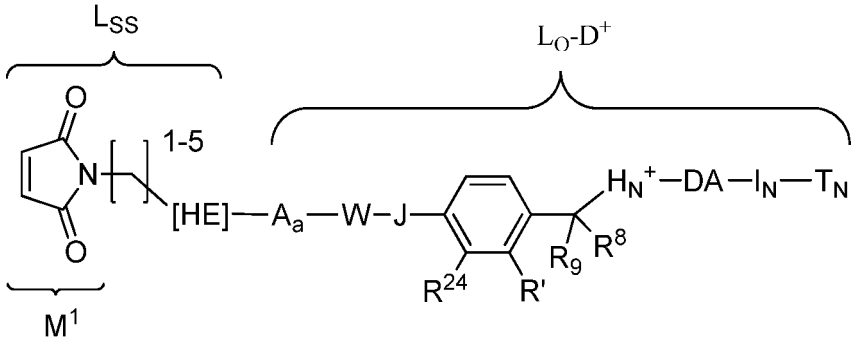
[00263] Em outras modalidades preferenciais, $-L_R$-L_O-D^+ de uma porção de conector de fármaco quaternizada em uma composição de

Conjugado Ligante-Fármaco de Fármaco ou composto da mesma no qual o subscrito p é substituído por p' da Fórmula 1 que não tem uma Unidade Básica dentro de um Conjugado Ligante-Fármaco de Fármaco ou composto do mesmo, no qual L_O da estrutura s1, de modo que A, W e Y estejam em uma configuração linear em relação a D^+, é representado por:



,

e compostos de Conector de Fármaco correspondentes de Fórmula I são representados por:

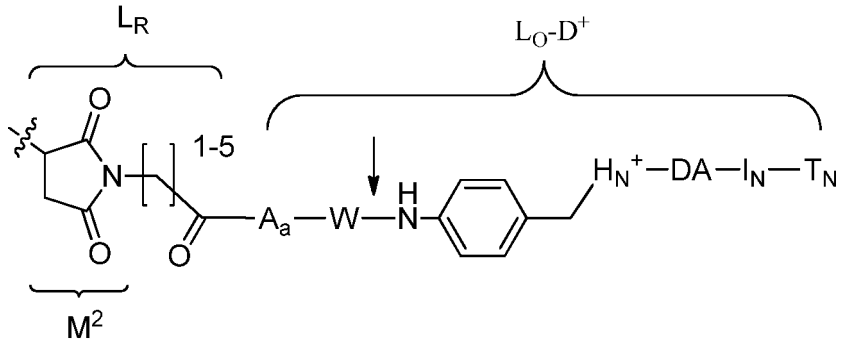


,

em que $-D^+$ tem a fórmula de $-H_N^+$-DA-I_N-T_N e ação de protease em W, uma vez que uma unidade clivável de peptídeo inicia a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, R^{24} é um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons e R' é hidrogênio ou R^{24} é hidrogênio e R' é um grupo de doação de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons ou tanto R^{24} quanto R' são hidrogênio; e a linha pontilhada curvada e outros grupos variáveis são, conforme descrito anteriormente, para porções de conector de fármaco quaternizadas em Conjugados Ligante-Fármaco de fármaco que têm uma Unidade Básica acíclica ou cíclica em ligantes secundários cliváveis em peptídeos.

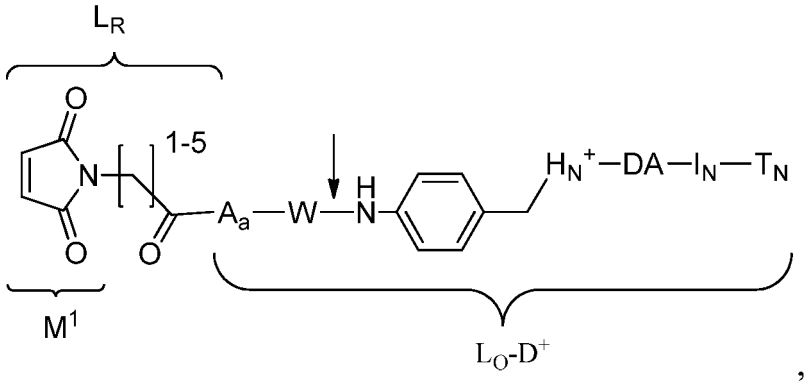
[00264] Nas porções de conector de fármaco quaternizadas e composto

de Conector de Fármaco, de preferência, J é –NH-. Em modalidades mais preferenciais nas quais A, W e Y em L_O estão em uma configuração linear em relação a D^+, uma porção de conector de fármaco quaternizada de fórmula – L_R-L_O-D^+ dentro de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco de Fármaco ou um composto do mesmo em que o subscrito p é substituído por p' da Fórmula 1, em que D^+ tem a fórmula de $–H_N^+$-DA-I_N-T_N, tem a estrutura de:



,

e os compostos de Conector de Fármaco correspondentes da fórmula L_R-L_O-D^+ da fórmula I têm a estrutura de:

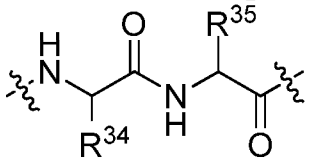


,

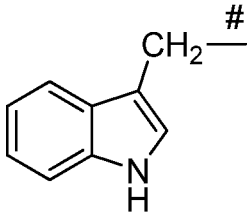
em que $–H_N^+$-DA-I_N-T_N representa -D^+; em que a clivagem de protease da ligação WN indicada inicia a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N e em que em qualquer uma das subestruturas acima -L_O-D^+ W consiste ou é compreendido de um aminoácido ou um dipeptídeo, em que a porção de aminoácido ou dipeptídeo está na extremidade distal de W e a ligação indicada é uma ligação de amida clivável especificamente por uma protease intracelular em comparação a proteases séricas de circulação livre e em que os grupos variáveis restantes são como

previamente definido para porções de conector de fármaco quaternizadas em Conjugados Ligante-Fármaco de fármaco e Ligantes de fármaco com uma Unidade Básica acíclica ou cíclica e um conector secundário clivável por peptídeos.

[00265] Em qualquer uma das modalidades acima, em que W é uma unidade clivável de peptídeo compreendida de um dipeptídeo em que o dipeptídeo é reconhecido por uma protease intracelular. De preferência, essa protease é uma protease de catepsina, na qual os dipeptídeos preferenciais reconhecidos pela protease de catepsina têm a estrutura de

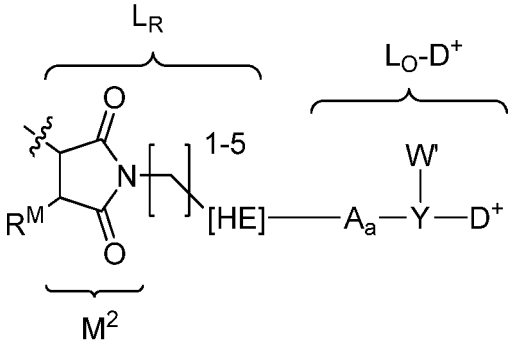


em que R^{34} é benzila, metila, isopropila, isobutila, sec-butila, -CH(OH) CH_3 ou tem a estrutura de



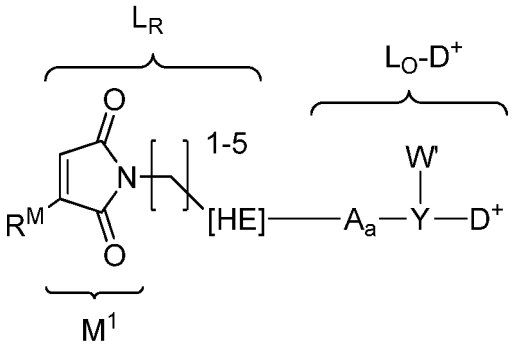
, em que o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente ao esqueleto dipeptídico e R^{35} é metil, -(CH_2) 4-NH_2, -(CH_2) 3NH (C=O) NH_2, (CH_2) 3NH (C=NH) NH_2, ou -(CH_2) 2CO_2H, em que a linha ondulada no terminal N do dipeptídeo indica o sítio de ligação covalente a A ou A_O ou a L_{SS} ou L_S, dependendo da presença ou ausência de A e/ou A_O, e a linha ondulada no terminal C do dipeptídeo indica o sítio de ligação covalente a J ou –NH- como J.

[00266] Em outras modalidades de L_R-L_O, uma porção de conector de fármaco quaternizado de fórmula –L_{SS}-L_O-D^+ de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco ou composto do mesmo no qual o subscrito p é substituído por p' da Fórmula 1 na qual L_O contém uma unidade de fórmula de Glicoronídeo –Y(W')- de modo que L_O tenha a estrutura s2 que tem A, W' e Y em uma configuração ortogonal em relação a D^+ tem a estrutura de:



,

e compostos ligantes de fármacos correspondentes de fórmula I têm a estrutura de:

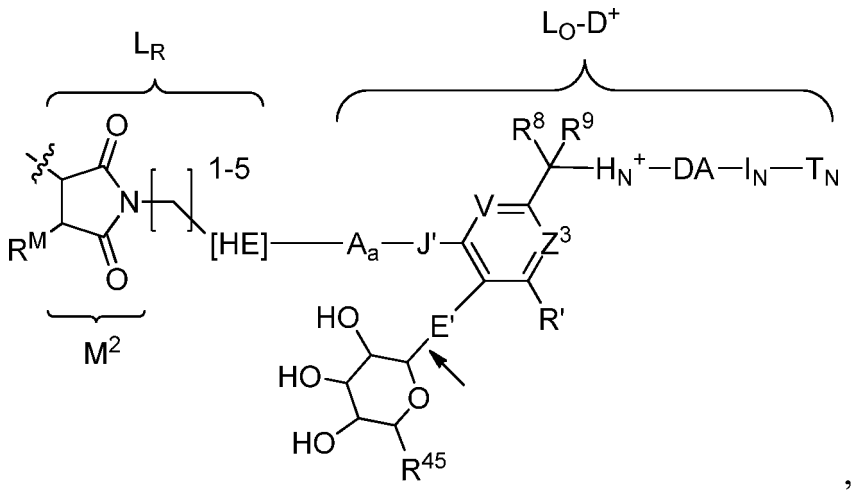


,

em que a linha ondulada indica ligação covalente de uma Unidade de Ligante; A é uma primeira Unidade Esticadora opcional; o subscrito a é 0 ou 1, indicando a ausência ou presença de A, respectivamente; [HE] é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional; RM é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, W' representa uma porção de carboidrato (Su) ligado a glicosídeo através de um heteroátomo opcionalmente substituído (E') ligado a Y, de modo a exibir um sítio de reconhecimento para uma glicosidase e consistente com a exigência de que E' inicie a autoimolação na clivagem da ligação W'-E', em que Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação do tipo PAB ou PAB, conforme descrito acima para ligantes secundários, e D^+ é uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada em que a ação da glicosidase sobre a ligação glicosídica de W' inicia a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N.

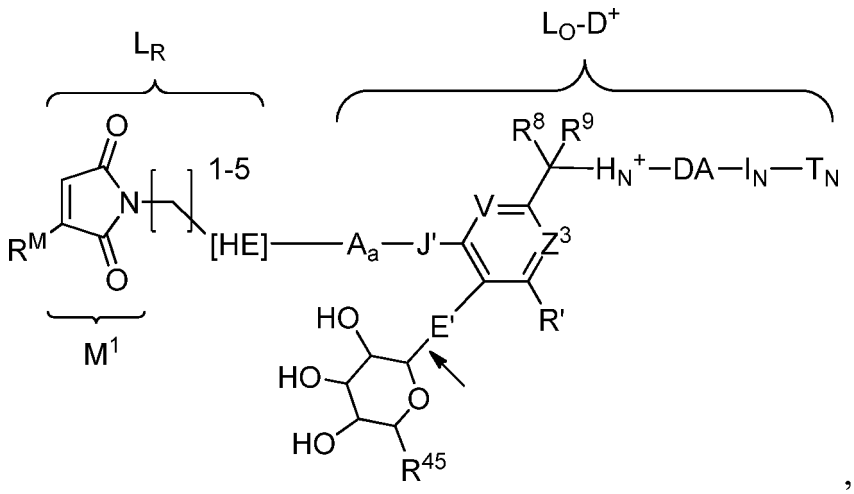
[00267] Em modalidades preferenciais, –L_R-L_O-D^+ em uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco ou um composto do mesmo em que o subscrito p é substituído por p' da Fórmula 1, em que W é substituído

por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y (W)- de modo que L_O seja da estrutura s2 e não tenha uma Unidade Básica acíclica ou cíclica e Y seja uma Unidade Espaçadora de autoimolação do tipo PAB ou PAB e tenha estrutura de:



,

e compostos ligantes de fármacos correspondentes de fórmula I têm a estrutura de:



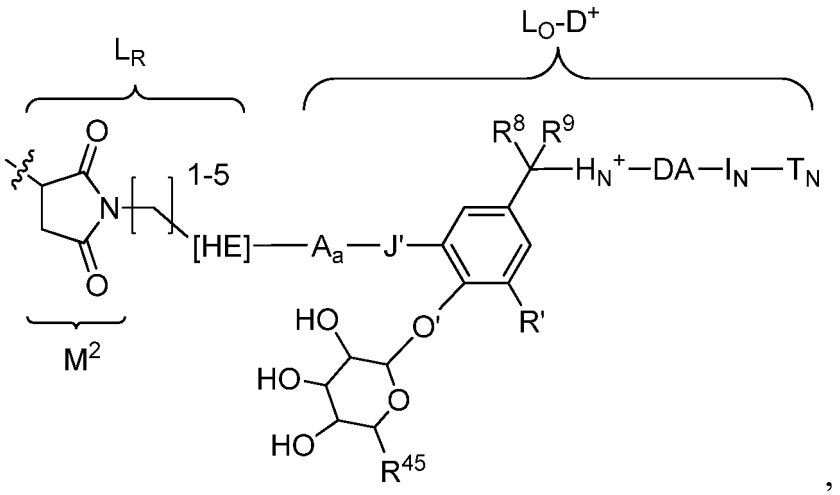
,

em que a ação da glicosidase na ligação glicosídica indicada inicia a liberação de um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que H_N é uma Unidade Frontal de NAMPT, H_N^+ é a Unidade Frontal de NAMPT quaternizada com um átomo de nitrogênio estrutural de uma heteroarila ou parcialmente insaturado ou heterociclila parcialmente aromática que compreende que essa Unidade como sítio da quaternização, DA é uma Unidade de Aceitador-Doador de NAMPT com ciclização opcional

de volta para H_N^+, I_N é uma Unidade de Interconexão NAMPT, T_N é uma Unidade Traseira de NAMPT com ciclização opcional de volta a si mesma ou a I_N, V e Z^3 são independentemente =N- ou =C(R^{24})-, em que R^{24}, selecionado independentemente, é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou um grupo doador ou removedor de elétrons; R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou, junto do carbono benzílico ao qual os dois estão ligados, definem um C_3-C_6 carbociclo opcionalmente substituído, ou um dentre R^8, R^9 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída e o outro é C_6-C_{10} arila opcionalmente substituída ou C_5-C_{10} heteroarila opcionalmente substituída; J' e E' são heteroátomos opcionalmente substituídos selecionados independentemente, como –O- ou opcionalmente substituído –NH-, consistentes com o requisito de E' para iniciar a autoimolação na clivagem da ligação W'-N, que inclui –N (R33), em que cada R33 é independentemente hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída; R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$; e a linha ondulada indica ligação covalente de uma Unidade de Ligante; e os demais grupos variáveis são como definidos anteriormente acima.

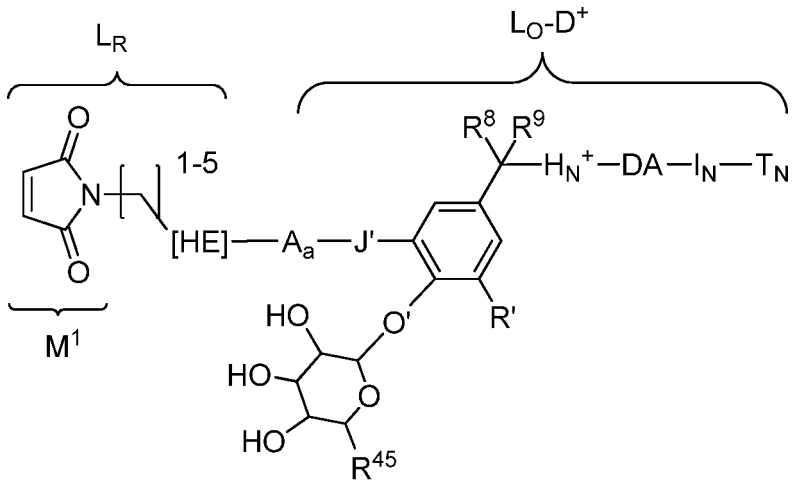
[00268] Em modalidades preferenciais, R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila. Em outras modalidades preferenciais, J' é –NH-. Em modalidades mais preferenciais, um dentre V e Z^3 é =N- ou =C(R^{24}), em que R^{24} é um grupo de retirada de elétrons e o outro é = CH-; R' é hidrogênio ou um grupo de retirada de elétrons; R^8 e R^9 são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, $-CH_3$ e $–CH_2CH_3$; e J' é –NH-. Em outras modalidades mais preferenciais, V e Z^3 são, cada um, = CH- e R' é hidrogénio; R^8 e R^9 são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, $-CH_3$ e $–CH_2CH_3$; e J' é –NH-. Em qualquer uma dessas modalidades, os resíduos M^2 e M^3 indicados representam uma porção succinimida e uma porção amida do ácido succínico, respectivamente.

[00269] Em modalidades mais preferenciais, -L_R-L_O-D^+ em que W é uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- substituindo W em uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco ou um composto do mesmo em que o subscrito p é substituído por p' de fórmula 1 de modo que L_O seja da estrutura s2 na qual A, W' e Y estão em uma configuração ortogonal em relação a D^+, em que D^+ tem a fórmula de –H_N^+-DA-I_N-T_N e é representado por:



,

e compostos de Conector de Fármaco correspondentes de Fórmula I são representados por:

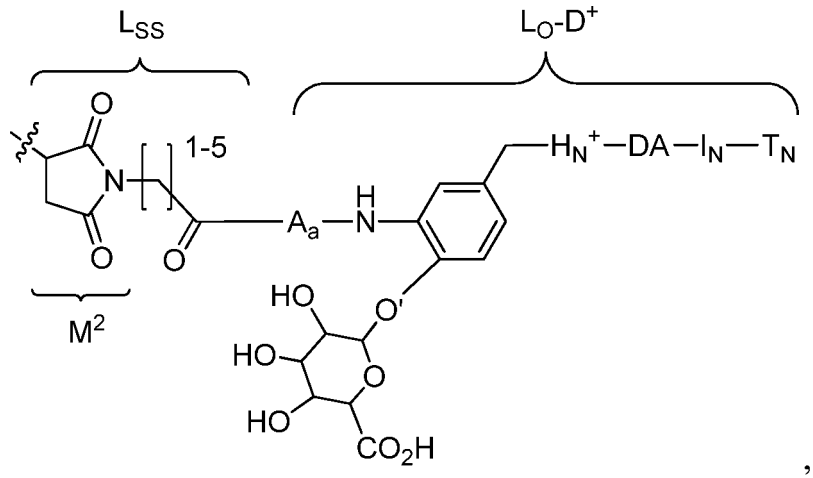


em que O' representa um átomo de oxigênio ligado a glicosídeo, em que a ligação ao mesmo é clivável por uma glicosidase para iniciar a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, e em que os grupos variáveis são os descritos anteriormente para

porções de conector de fármaco quaternizadas de à base de glicuronídeo em compostos de Conjugados Ligante-Fármaco ou Conector de Fármaco.

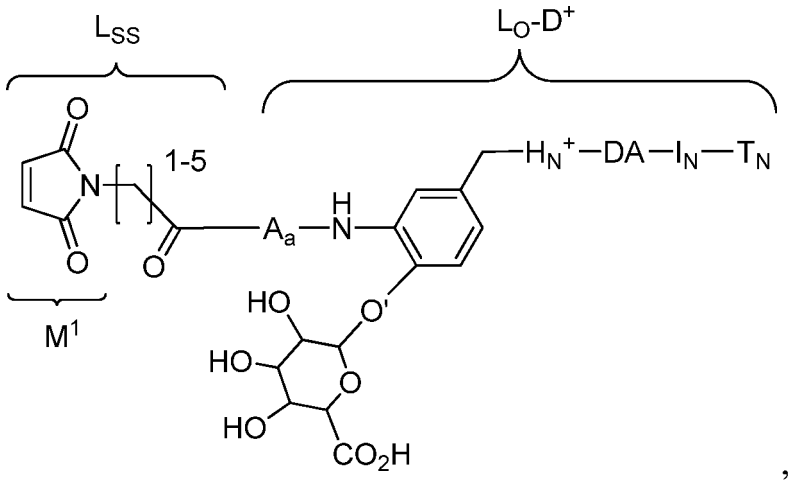
[00270] Nas porções de conector de fármaco quaternizadas e composto de Conector de Fármaco, de preferência, um dentre R^8, R^9 é hidrogênio e o outro é hidrogênio, C_1-C_4 alquila ou fenila opcionalmente substituída. Em outras modalidades, de preferência, J' é –O-, -S- ou –N (R33), em que R33 é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila e/ou R' é hidrogênio ou um grupo de retirada de elétrons. Em modalidades mais preferenciais, J' é –NH- e R' é hidrogênio.

[00271] Em modalidades mais preferenciais nas quais A, W' e Y em L_O estão em uma configuração ortogonal em relação a D^+, uma porção de conector de fármaco quaternizada de fórmula $–L_R$-L_O-D^+ em uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco de Fórmula 1a ou em um composto em que o subscrito p é substituído por p', em que D^+ tem a fórmula de $–H_N{}^+$-DA-I_N-T_N, é representado por:



,

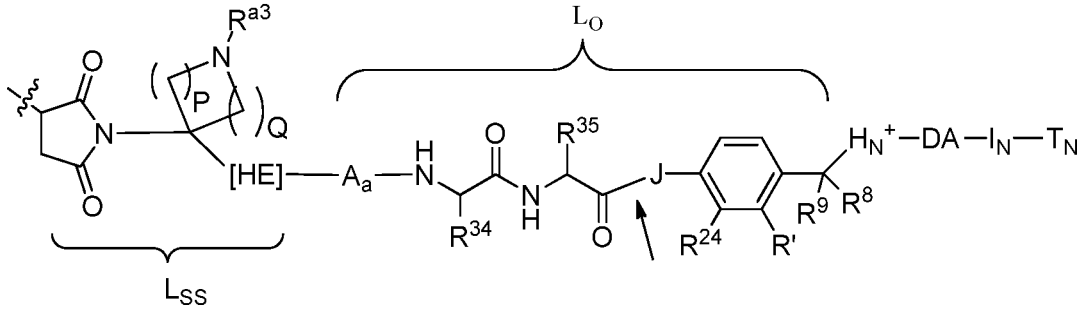
e compostos de Conector de Fármaco correspondentes de Fórmula I são representados por:



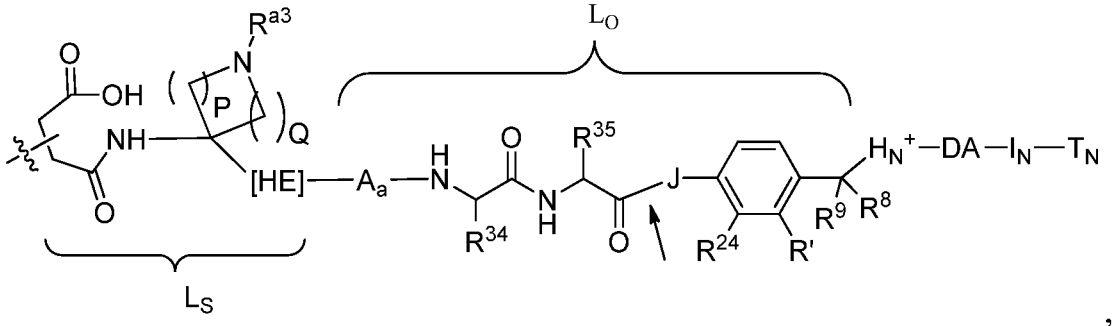
,

em que O' representa um átomo de oxigênio ligado a glicosídeo, em que a ligação ao mesmo é clivável por uma glicosidase para iniciar a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, e em que os grupos variáveis são os descritos anteriormente para porções de conector de fármaco quaternizadas de à base de glicuronídeo em compostos de Conjugados Ligante-Fármaco ou Conector de Fármaco.

[00272] Em modalidades preferenciais nas quais W como uma Unidade Clivável de Peptídeo e que tem uma Unidade Básica cíclica de heterocíclica, o $-L_{SS}$ e $-L_S$ que contém porções de conector de fármaco quaternizadas de um composto Ligado ao Conjugado de Fórmula 1a ou Fórmula 1b no qual o subscrito p é substituído por p' e que tem L_O da estrutura s1 são representados por:

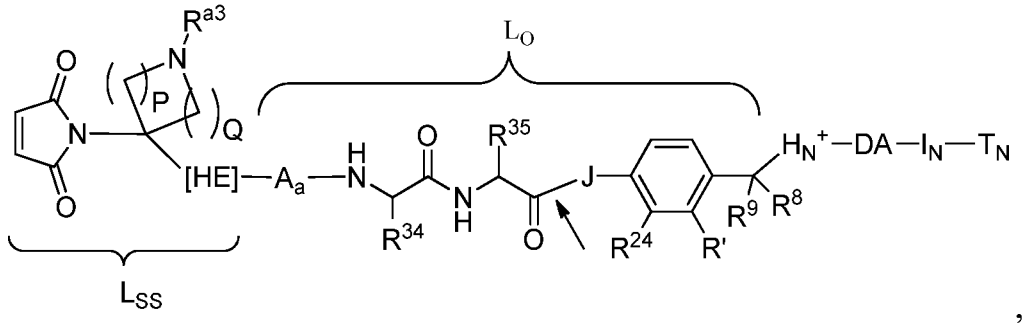


e



,

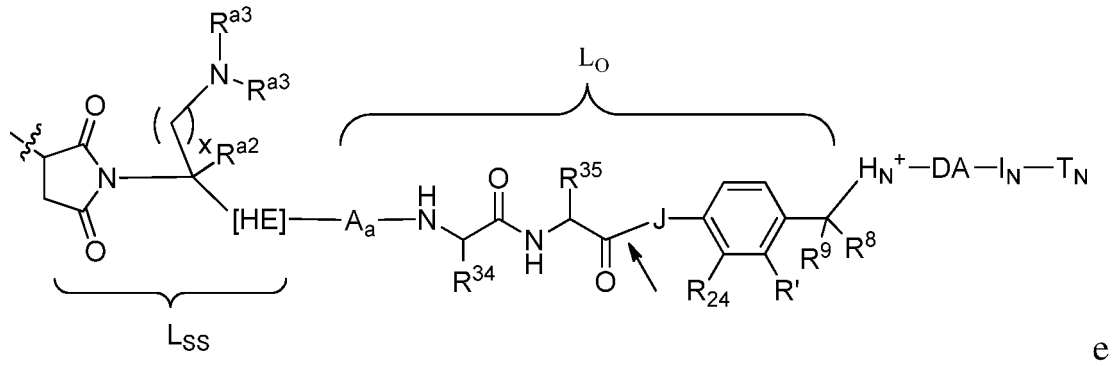
respectivamente, e os compostos de Conector de Fármaco correspondentes da Fórmula Ia são representados por:



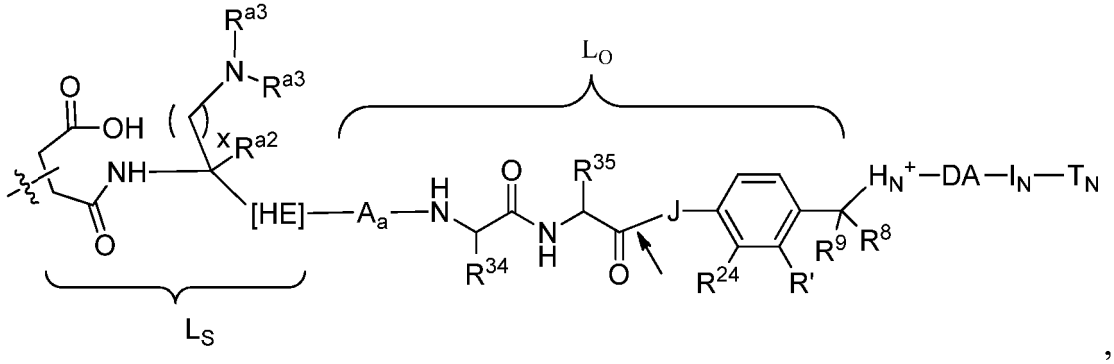
,

em que o índice P é 1 ou 2; Q subscrito está em uma faixa de 1 a 6; e em que R^{a3} é –H, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, alquileno-C_1-C_4 opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O) 1-36-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno, R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquileno, em que o nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado ou está na forma de sal, preferencialmente, na forma de sal farmaceuticamente aceitável ou R^{a3} é um grupo protetor de nitrogênio, tal como um grupo protetor lábil de ácido adequado e J' é -N (R33)-, O ou S, em que R33 é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila; e

porções de conector de fármaco quaternizadas que contêm -L_{SS} e -L_S de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de fórmula 1a ou fórmula 1b com L_O de fórmula s1 em que W é uma Unidade clivável de Peptídeo e com uma Unidade Básica acíclica são representados por:

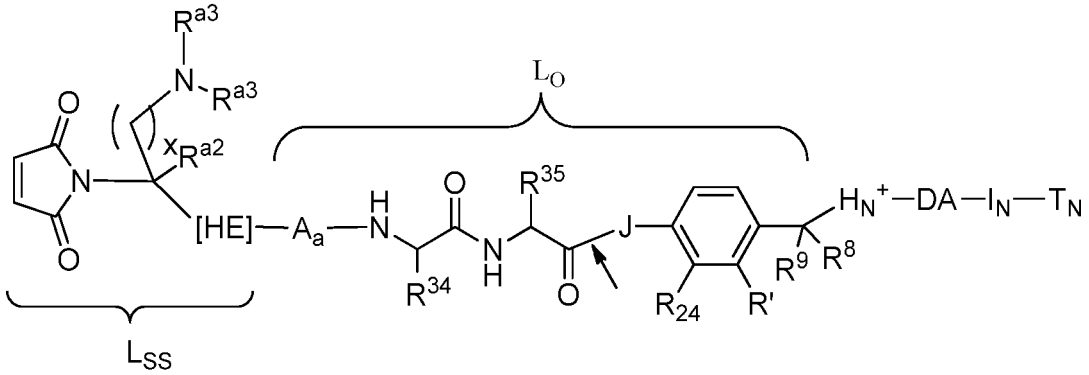


e



,

respectivamente, e os compostos de Conector de Fármaco correspondentes da Fórmula Ia são representados por:

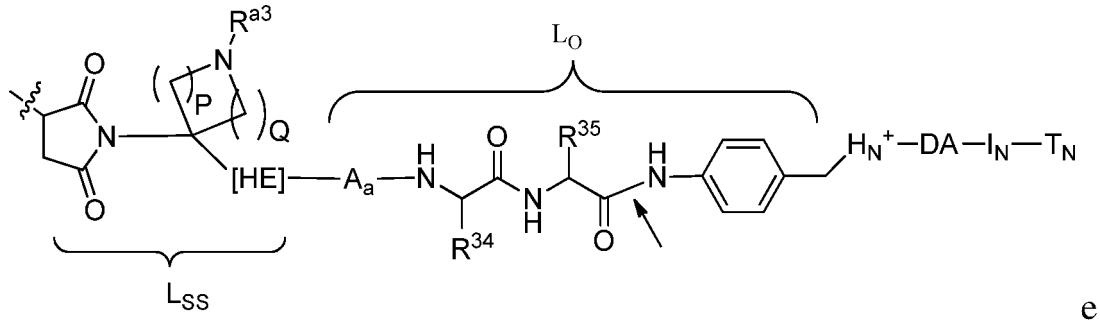


em que a clivagem da ligação WJ indicada no L_O inicia a liberação de um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, HE é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional, A é uma primeira Unidade Esticadora opcional, o subscrito a é 0 ou 1, indicando a ausência ou presença de A, respectivamente; o índice x é 1 ou 2, R^{a2} é hidrogênio ou -CH_3 ou –CH_2CH_3; R^{a3}, em cada instância, é independentemente hidrogênio, -CH_3 ou –CH_2CH_3 ou ambos R^{a3}, junto do nitrogênio ao qual estão ligados, definem uma azetidinila, pirrolidinila ou heterociclila de piperidinila, no qual uma amina primária, secundária ou terciária básica assim definida é opcionalmente protonada ou está na forma de sal, preferencialmente, na forma de sal

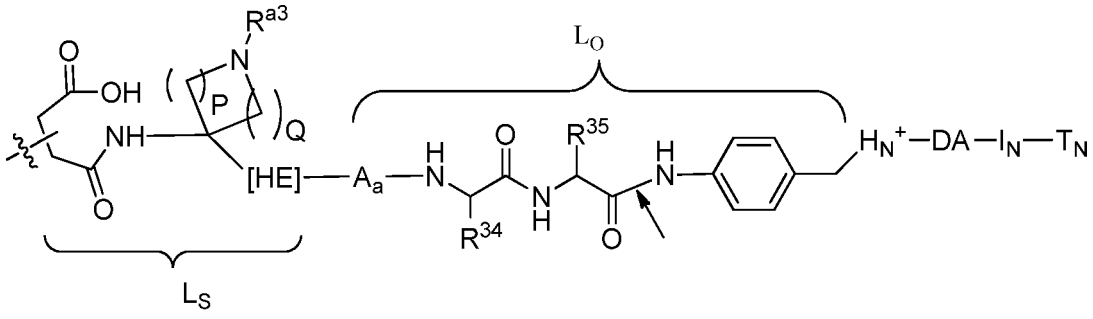
farmaceuticamente aceitável;

R^{34} e R^{35} são como definidos anteriormente para Unidades Cliváveis por Peptídeos e os demais grupos variáveis são definidos anteriormente para porções de conector de fármaco e compostos de Ligantes de fármaco compostos por estas Unidades Cliváveis de Peptídeos.

[00273] Em modalidades mais preferenciais, o $-L_{SS}$ ou $-L_S$ que contém porções de conector de fármaco quaternizados de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco que tem L_O da estrutura s1 na Fórmula 1a ou Fórmula 1b, em que o subscrito p é substituído por p' e W é uma unidade clivável de peptídeo e com uma Unidade Básica cíclica de heterociclo são representados por:

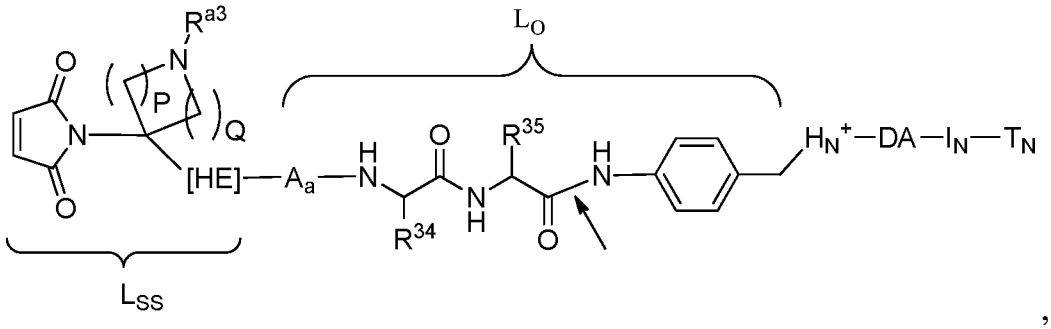


e



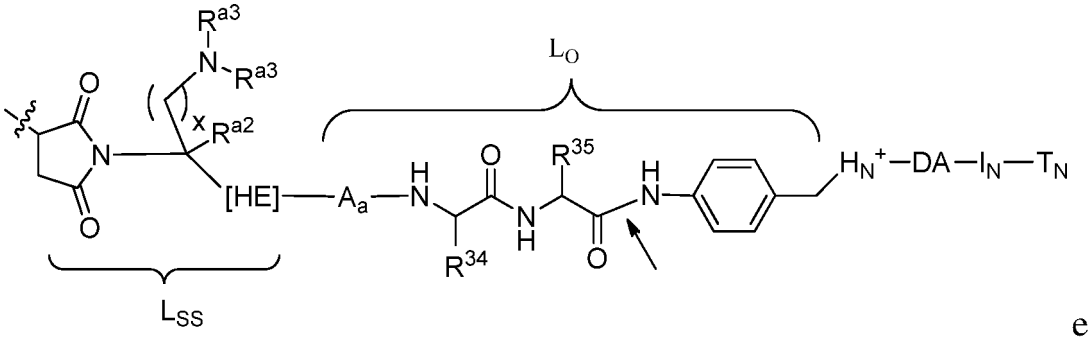
,

respectivamente, e os compostos de Conector de Fármaco correspondentes da Fórmula Ia são representados por:

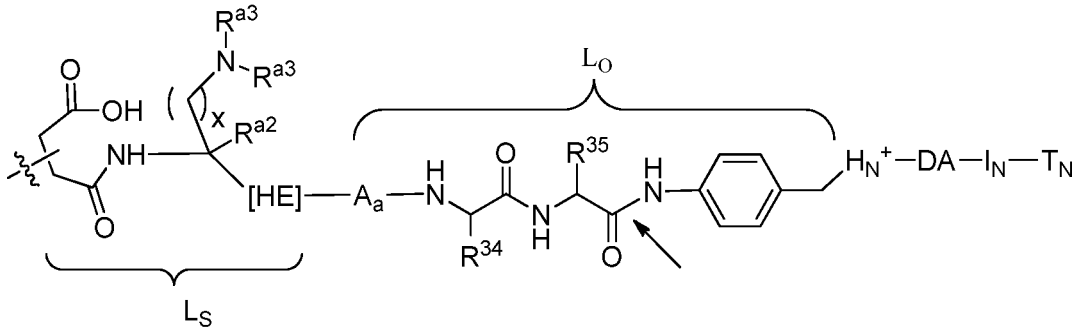


,

e porções de conector de fármaco quaternizadas que contêm -L_{SS} e -L_S em um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, no qual o subscrito p é substituído por p' e com L_O da estrutura s1 na qual W é uma unidade clivável de peptídeos e com uma Unidade Básica acíclica são representados por:

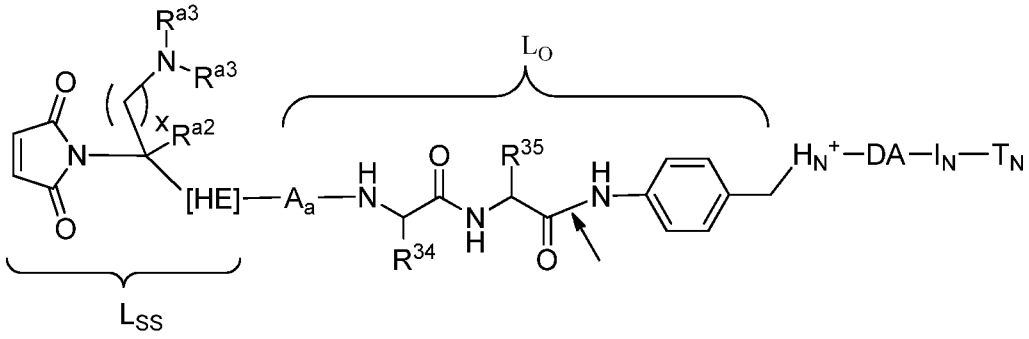


e



,

respectivamente, e os compostos de Conector de Fármaco correspondentes da Fórmula Ia são representados por:

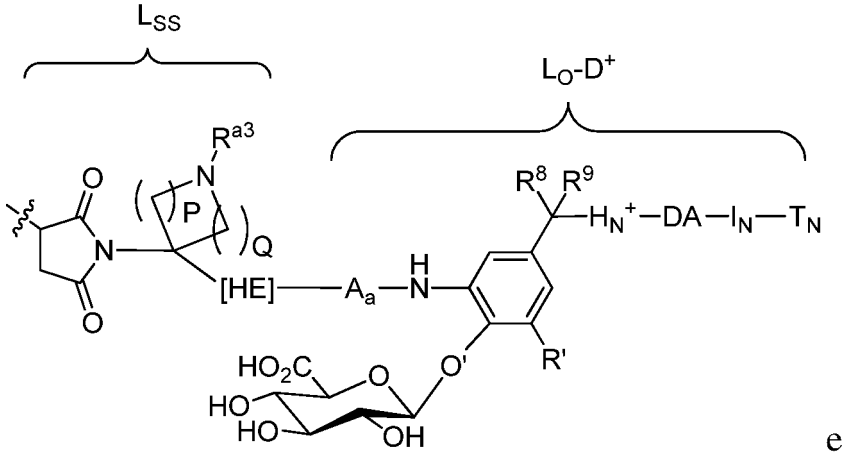


,

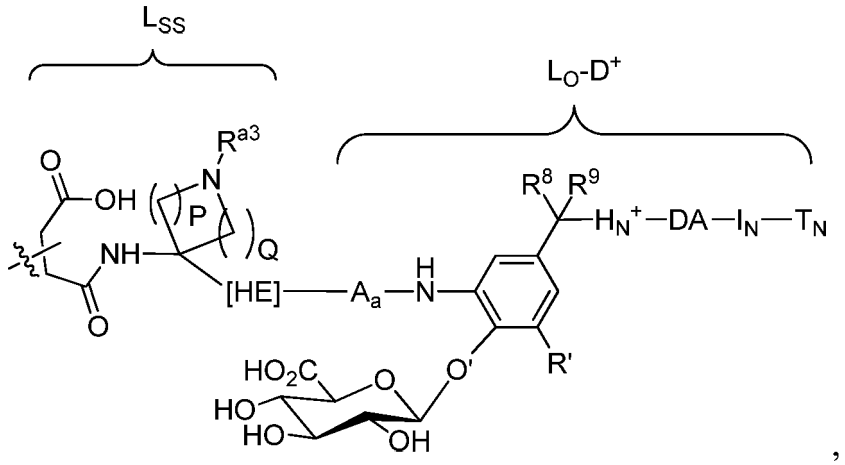
em que a clivagem de protease da ligação anilida indicada no L_O inicia liberações de D^+ como um composto de NAMPTi ou derivado do mesmo com a fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que T_N, I_N, DA e H_N/H_N^+ são como definidos para compostos de NAMPTi e Unidades de Fármaco NAMPT quaternizadas, o nitrogênio básico ao qual R^{a3} está ligado é opcionalmente protonado quando R^{a3} é outro que não é um grupo protetor de nitrogênio, e

R^{34} e R^{35} são como definidos anteriormente para Unidades de Clivagem de Peptídeos e os demais grupos variáveis são como definidos anteriormente para Unidades Cliváveis de Peptídeos e os grupos variáveis restantes são conforme definido para compostos de porções de conector quaternizados e compostos de Conector de Fármaco que têm um conector secundário de clivagem de peptídeo.

[00274] Em outras modalidades preferenciais, as porções de conector de fármaco quaternizadas que contêm L_{SS} e L_S com uma Unidade de Glicoronídeo substituindo W em um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da Fórmula 1a ou Fórmula 1b em que o subscrito p é substituído por p' e L_O tem a estrutura s2, e uma Unidade Básica cíclica de heterociclo dentro de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem as estruturas de:

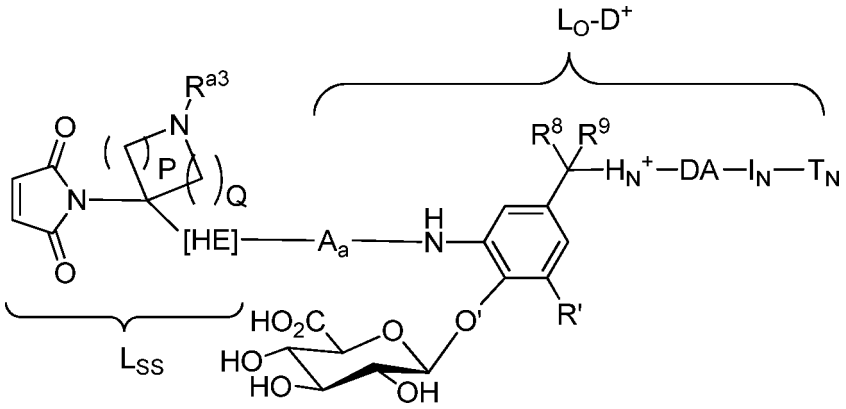


e

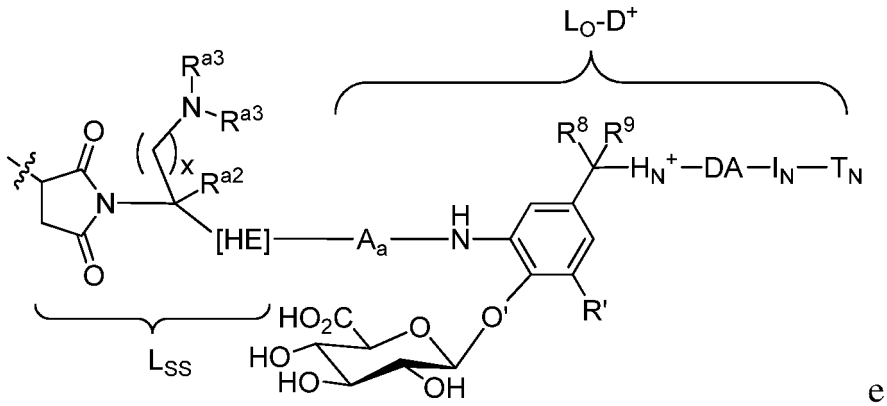


,

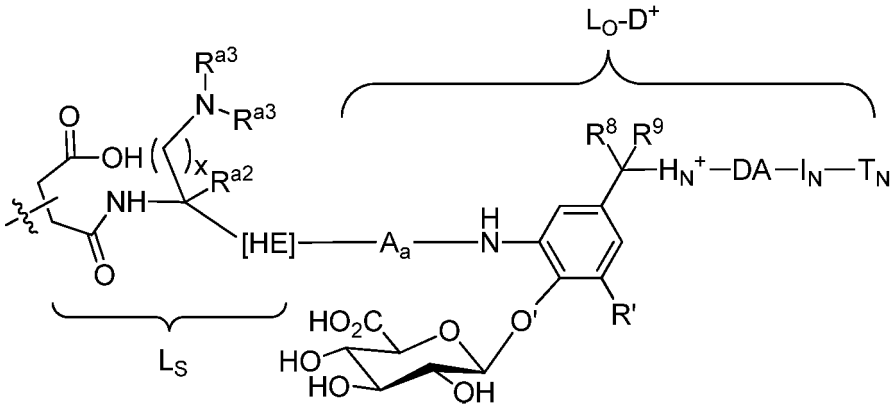
respectivamente, e os compostos de Conector de Fármaco correspondentes da Fórmula Ia são representados por:



e porções de conector de fármaco quaternizados que contêm L_{SS} e L_S com uma Unidade de Glicoronídeo na qual L_O é da estrutura s2 e uma Unidade Básica acíclica dentro de um composto do Conjugado Ligante-Fármaco de fórmula 1a ou fórmula 1b no qual o índice p é substituído por p' as estruturas de:

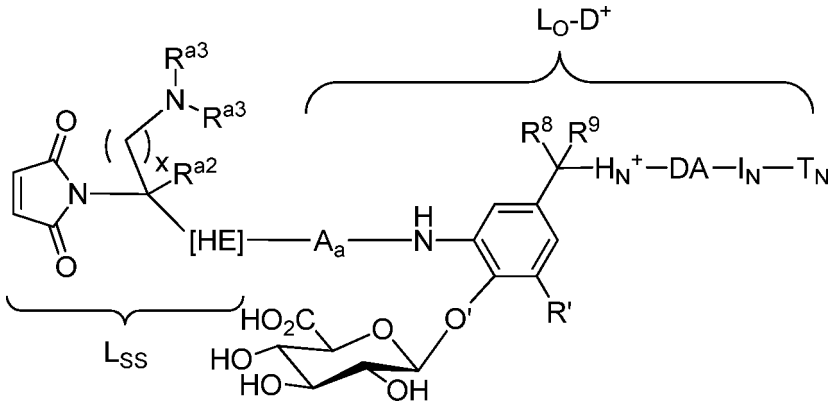


e



,

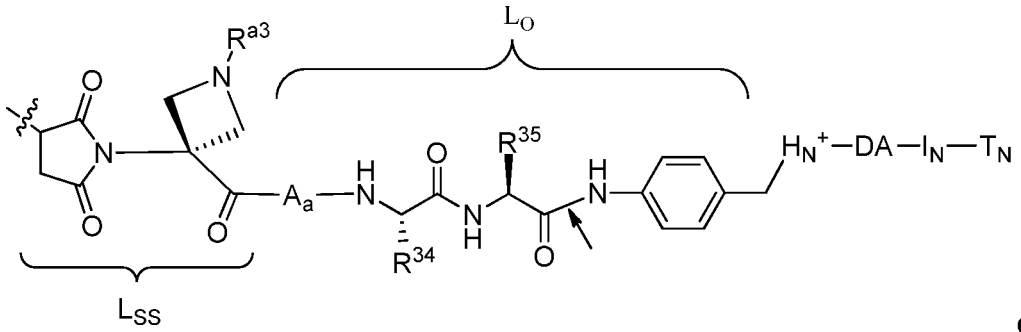
respectivamente, e os compostos de Conector de Fármaco correspondentes da Fórmula Ia são representados por:



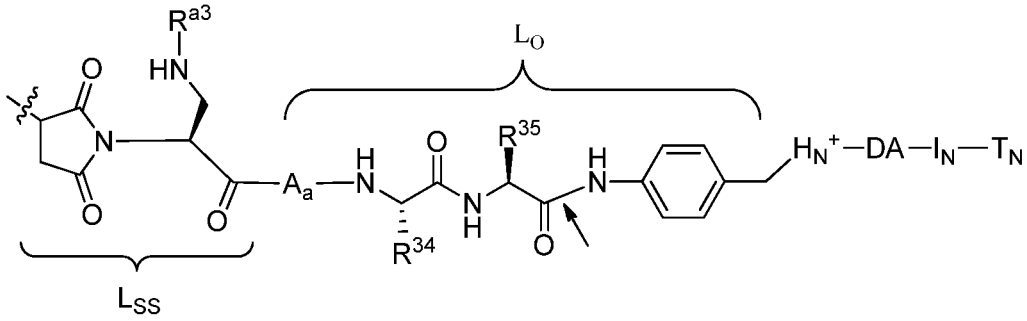
em que D^+ é $-H_N^+$-DA-I_N-T_N e O' representam um átomo de oxigênio ligado a glicosídeo cuja ligação é clivável por uma glicosidase para iniciar a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, o índice x é 1 ou 2, R^{a2} é hidrogênio ou $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$; R^{a3}, em cada instância é independentemente hidrogênio, $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$, ou ambos R^{a3} junto do nitrogênio ao qual estão ligados definem uma azetidinila, pirrolidinila ou heterociclila de piperidinila,

em que a amina básica, secundária ou terciária básica então definida é opcionalmente protonada ou está na forma de sal, preferencialmente, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, e em que O' representa um oxigênio ligado a glicosídeo cuja ligação é clivável por uma glicosidase; e os outros grupos variáveis são conforme descrito anteriormente para porções de conector de fármaco quaternizadas à base de glico1ronídeo em compostos de Conjugados Ligante-Fármaco e de Conector de Fármaco.

[00275] Em modalidades mais preferenciais, o $-L_{SS}$ que contém porções de conector de fármaco quaternizadas dentro de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de Fórmula 1a, no qual o subscrito p é substituído por p' e que tem L_O da estrutura s1, em que W é uma Unidade Clivável de Peptídeo e que tem uma Unidade Básica cíclica de heterociclo ou uma Unidade Básica acíclica são representadas por:

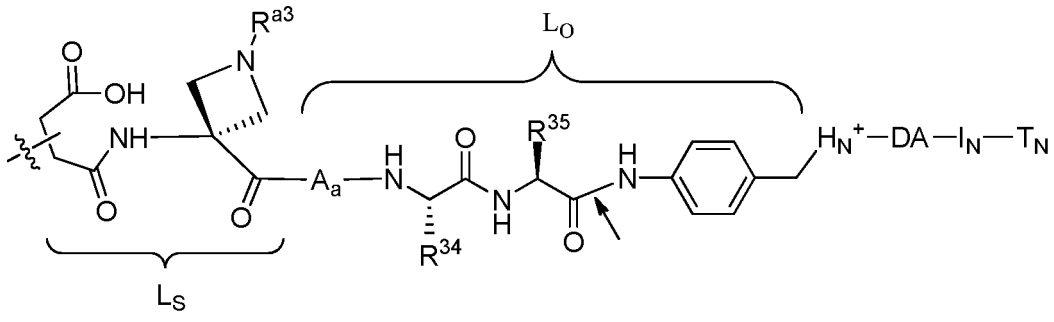


ou

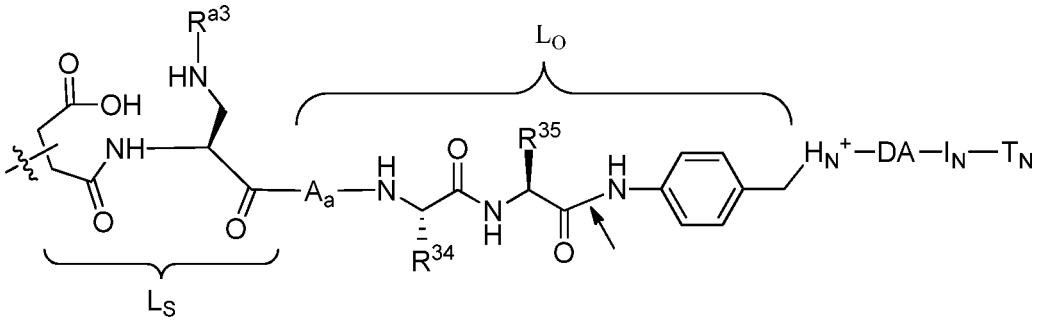


,

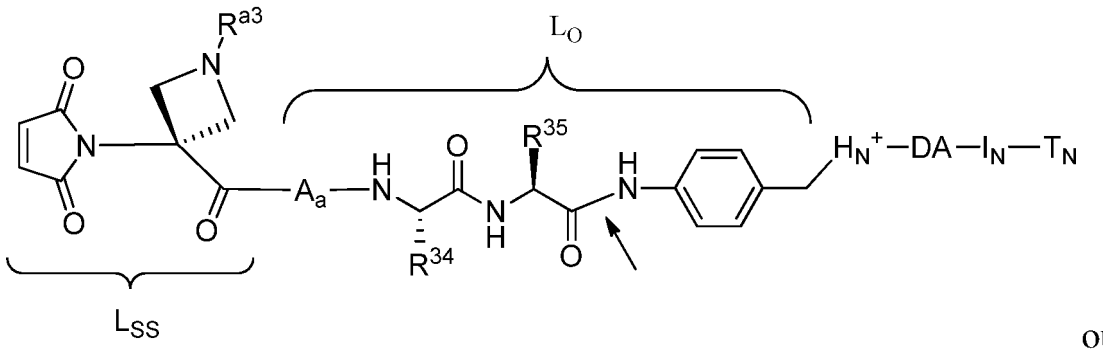
e porções de conector de fármaco que contém L_S mais preferenciais dentro de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de Fórmula 1b no qual o subscrito p é substituído por p' da hidrólise controlada das porções de conector de fármaco quaternizadas acima são representadas por:



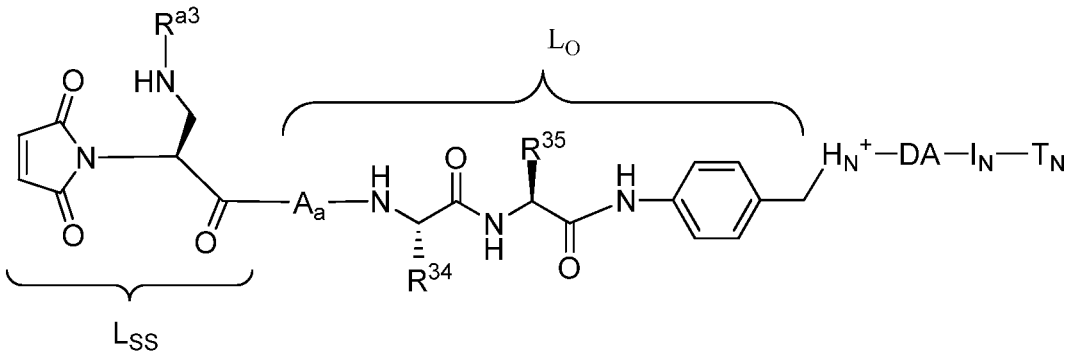
ou



e os compostos de Conector de Fármaco mais preferidos correspondentes da Fórmula Ia são representados por:

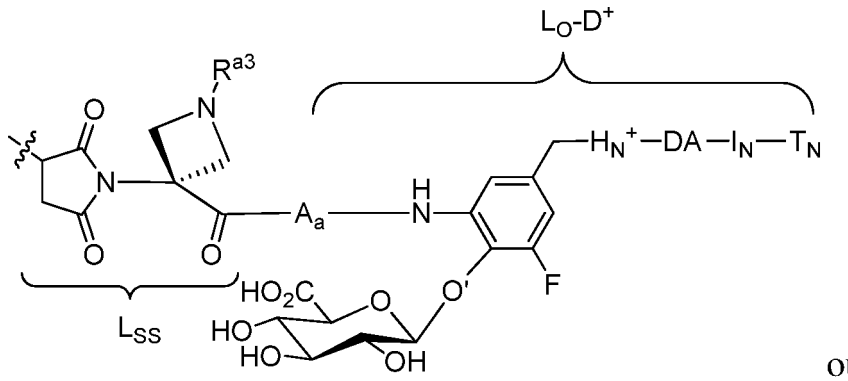


ou

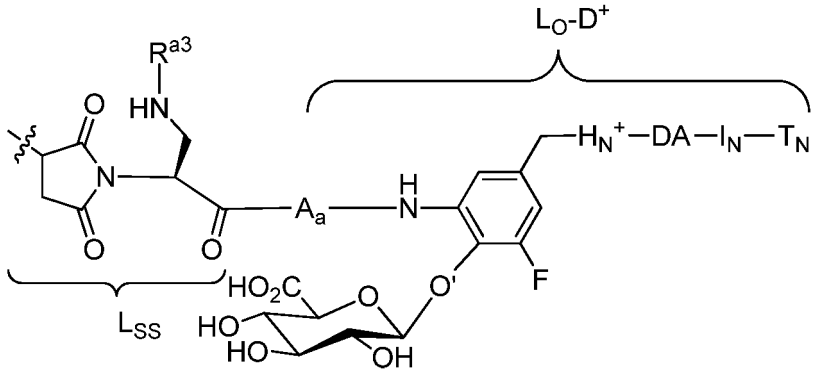


em que D^+ é $-H_N^+$-DA-I_N-T_N e a clivagem de protease da ligação anilida indicada iniciam a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que os grupos variáveis são aqueles descritos anteriormente para porções de ligação a fármaco quaternizadas e compostos de Conector de Fármaco que têm uma Unidade Básica cíclica de heterociclo ou uma Unidade Básica acíclica e um conector secundário clivável de peptídeo nos compostos de Conjugados Ligante-Fármaco e Conector de Fármaco e em que o átomo de nitrogênio ao qual R^{a3} está ligado está em forma opcionalmente protonada ou em forma de sal, de preferência, em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável quando R^{a3} é diferente de um grupo protetor de nitrogênio.

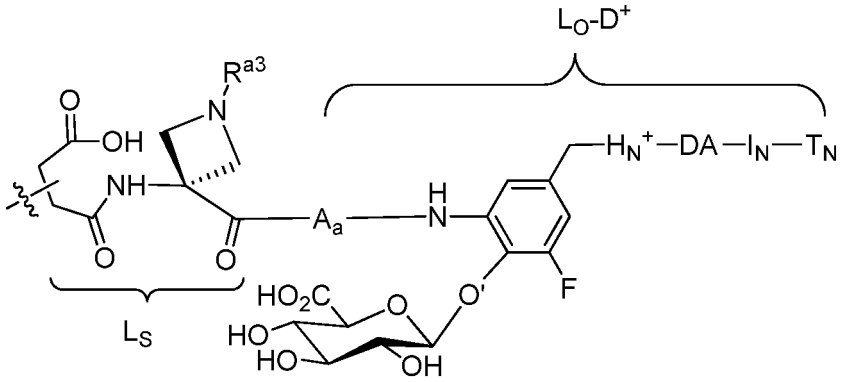
[00276] Em outras modalidades mais preferenciais, as porções de fármacos quaternizados que contêm -L_{SS} que têm uma Unidade de Glicoronídeo na qual L_O tem a estrutura s2 e que tem uma Unidade Básica cíclica de heterociclo ou uma Unidade Básica acíclica dentro de um composto Conjugado Ligante-Fármaco da fórmula 1a no qual o subscrito p é substituído por p' são representados por:



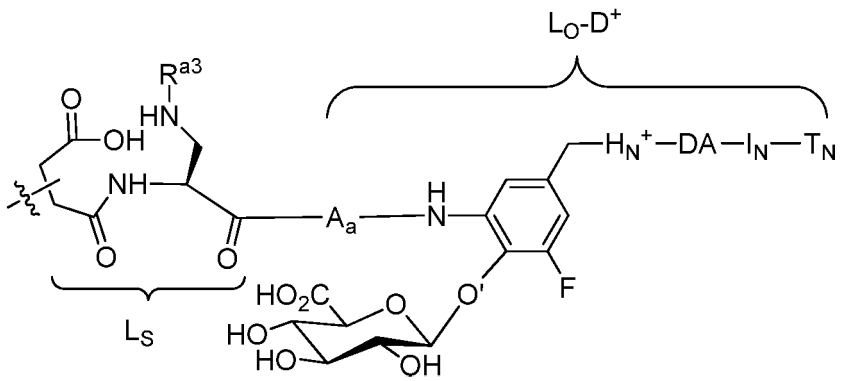
ou



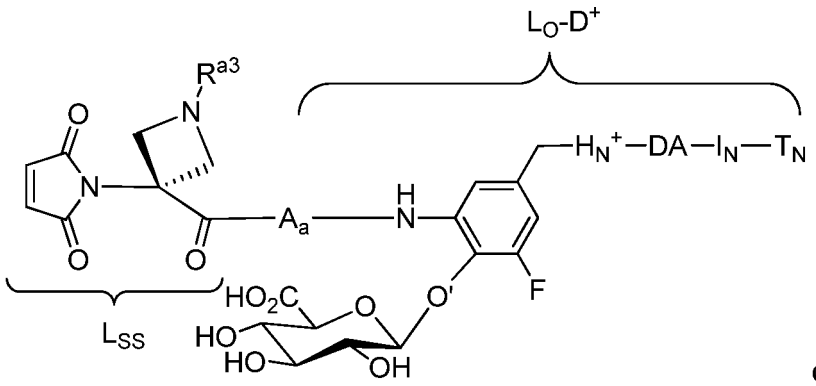
e as porções de conector de fármaco quaternizadas que contém L_S a partir de hidrólise controlada das porções de conector de fármaco que contém L_{SS} acima em um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de Fórmula 1b em que o subscrito p é substituído por p' tem as estruturas de:



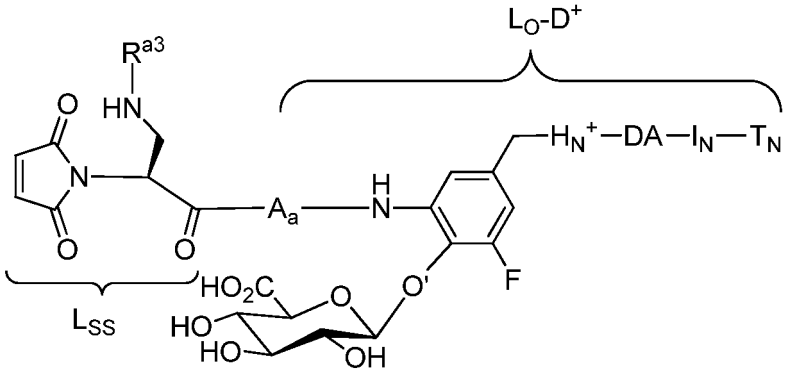
ou



e compostos de Conector de Fármaco correspondentes da Fórmula Ia são representados por:



ou



,

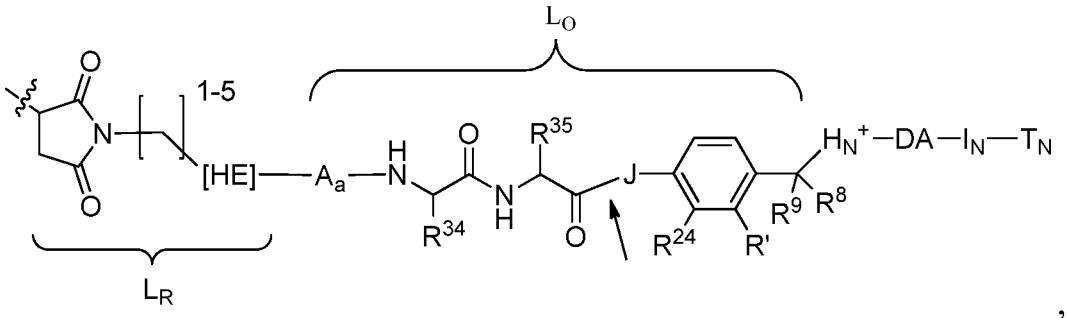
em que D^+ é $–H_N^+$-DA-I_N-T_N e O' representam um átomo de oxigênio ligado a glicosídeos, cuja ligação é clivável por uma glicosidase para iniciar a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, e os outros grupos variáveis são como descritos anteriormente para porções de conector de fármaco e compostos de Conector de Fármaco que têm uma Unidade Básica cíclica de heterociclo ou uma Unidade Básica acíclica e um conector secundário à base de Glicoronídeo em conjugados Ligante-Fármaco e composto de Conector de Fármaco e em que o átomo de nitrogênio ao qual R^{a3} está ligado é opcionalmente protonado ou está em forma de sal, de preferência, em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável, quando R^{a3} é outro que não um grupo protetor de nitrogênio.

[00277] Nas modalidades preferenciais e mais preferenciais acima, os componentes L_{SS} e L_S dentro de uma porção de conector de fármaco quaternizada de uma composição ou composto de Conjugado Ligante-Fármaco do mesmo exemplificam a fórmula geral de M^2-AR (BU)-A_O- e M^3-

AR(BU)-A_O-, respectivamente, em que BU é uma Unidade Básica cíclica e na qual [HE] como A_O é –C(=O)-, em que M^2 é uma porção succinimida e M^3 é uma porção amida de ácido succínico e L_{SS} de um composto de Conector de Fármaco exemplificam a fórmula geral de M^1-AR (BU)-A_O-, em que BU é uma Unidade Básica cíclica que é um precursor de porções L_{SS} representativas de um Conjugado Ligante-Fármaco compreendido de uma Unidade Básica cíclica, em que M^1 é uma porção de maleimida e [HE] como A_O é –C(=O)-.

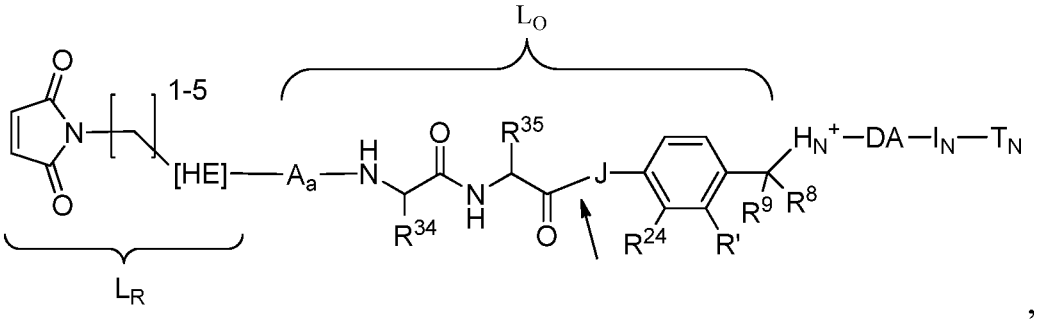
[00278] Em algumas das modalidades acima, quando o subscrito a é 1, A ou uma subunidade da mesma, e está ligado a A_O em qualquer uma das estruturas L_R-L_O-D^+ acima, nas quais L_R é L_{SS} ou L_S, de preferência, tem uma estrutura correspondente a um ácido que contém amina selecionado independentemente (por exemplo, um resíduo de aminoácido) em que o terminal de ácido carboxílico do ácido que contém amina está ligado a W como um éster ou amida, de preferência, como uma amida e o terminal N do mesmo está ligado a L_{SS} das fórmulas M^1-AR (BU)-A_O- ou M^2-AR(BU)-A_O- ou L_S da fórmula M^3-AR (BU)-A_O-, em que BU é uma Unidade Básica cíclica, através de grupo funcional que contém carbonila. Em várias dessas modalidades, A_O é [HE] ou é compreendido de [HE], em que HE é um grupo funcional que contém carbonila, de modo que seu carbono carbonila seja ligado ao terminal N de W, quando o subscrito a é 0 ou ao Terminal N de A ou uma subunidade da mesma quando o subscrito a é 1.

[00279] Em modalidades preferenciais nas quais W é uma Unidade clivável de Peptídeo e não tem uma Unidade Básica, as porções de conector de fármaco quaternizadas que contém L_R de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de fórmula 1, em que o subscrito p é substituído por p' e tem L_O da estrutura s1 são representados por:



,

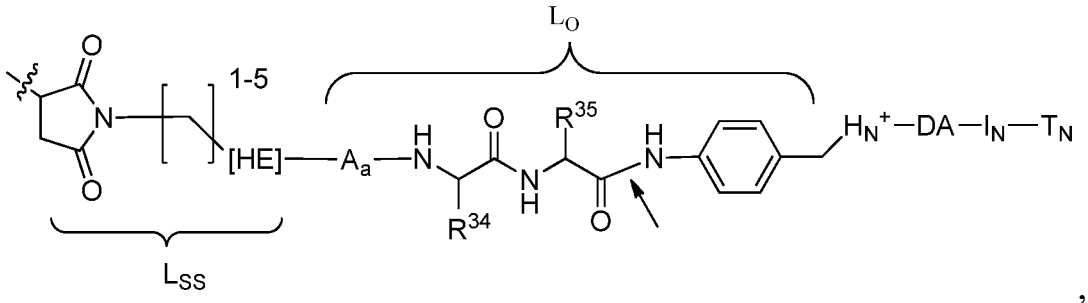
e compostos de Conector de Fármaco correspondentes de Fórmula I são representados por:



,

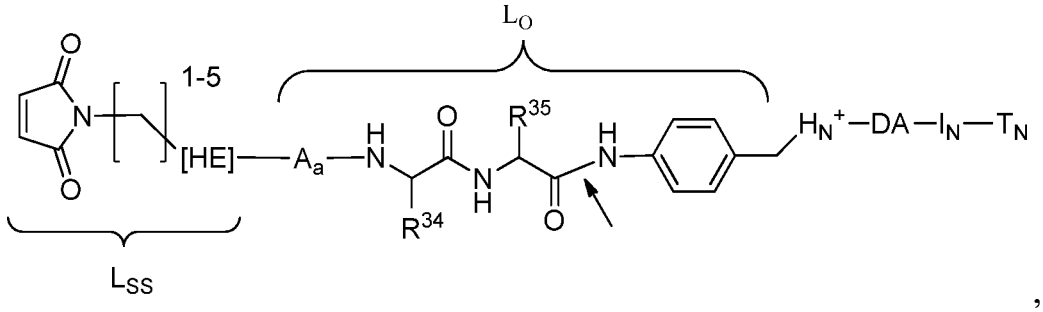
em que J é -N(R33)-, O ou S, em que R33 é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila; e a clivagem da ligação WJ indicada no L_O inicia a liberação de um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, HE é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional, A é uma primeira Unidade Esticadora opcional, o subscrito a é 0 ou 1, indicando a ausência ou presença de A, respectivamente; e R^{34} e R^{35} são como definidos anteriormente para Unidades Cliváveis de Peptídeos e os grupos variáveis restantes são como definidos anteriormente para porções de conector de fármaco e compostos de Conector de Fármaco dessas Unidades Cliváveis de Peptídeo.

[00280] Em modalidades mais preferenciais, as porções de conector de fármaco quaternizadas que contêm $-L_R$ de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de Fórmula 1, no qual o subscrito p é substituído por p' e tem L_O da estrutura s1 na qual W é uma unidade clivável de peptídeos e tem uma Unidade Básica cíclica de heterociclo são representados por:



,

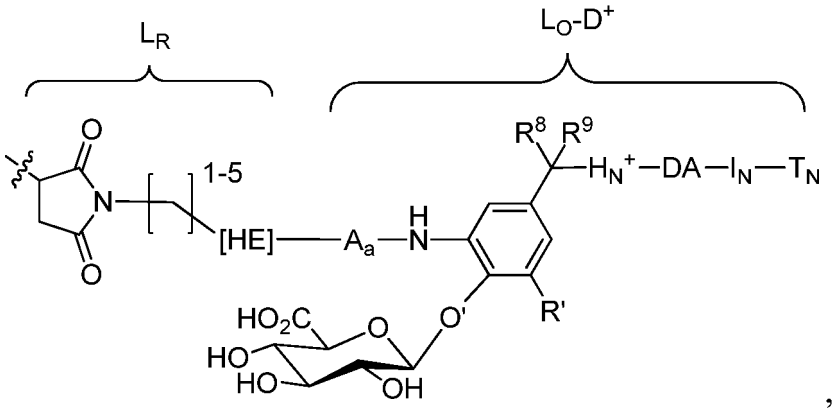
e compostos de Conector de Fármaco correspondentes de Fórmula I são representados por:



,

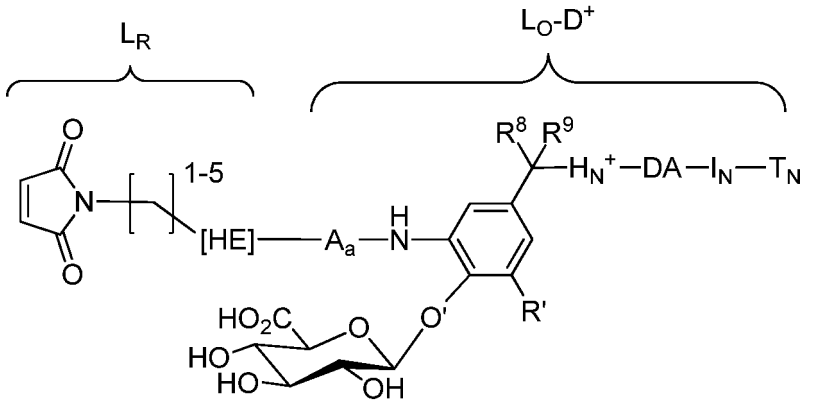
em que a clivagem de protease da ligação anilida indicada no L_O inicia liberações de um composto de NAMPTi ou derivado do mesmo com a fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que T_N, I_N, DA e H_N/H_N^+ são como definidos para compostos de NAMPTi e Unidades de Fármaco NAMPT quaternizadas, o nitrogênio básico ao qual R^{a3} está ligado é opcionalmente protonado quando R^{a3} é outro que não é um grupo protetor de nitrogênio, e R^{34} e R^{35} são como definidos anteriormente para Unidades de Clivagem de Peptídeos e os demais grupos variáveis são como definidos anteriormente para Unidades Cliváveis de Peptídeos e os grupos variáveis restantes são conforme definido para compostos de porções de conector quaternizados e compostos de Conector de Fármaco que têm um conector secundário de clivagem de peptídeo.

[00281] Em outras modalidades preferenciais, as porções de conector de fármaco quaternizadas que contém -L_R com uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y (W)- substituindo W em um Conjugado Ligante-Fármaco de fórmula 1, no qual o subscrito p é substituído por p' e L_O é da estrutura s2 e não tem uma Unidade Básica têm a estrutura de:



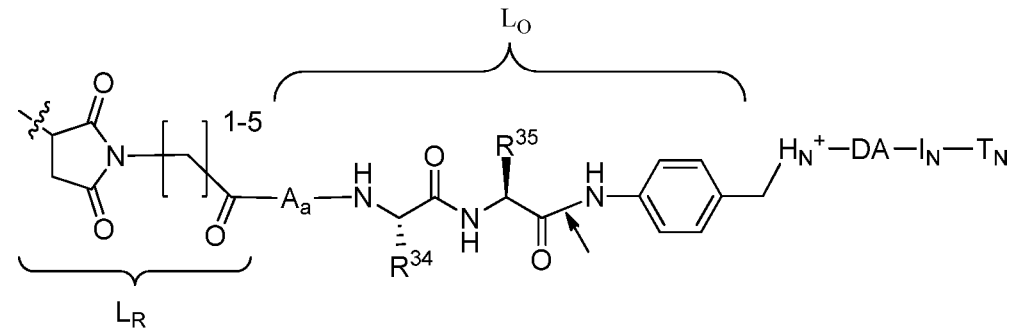
,

e compostos de Conector de Fármaco correspondentes de Fórmula I são representados por:



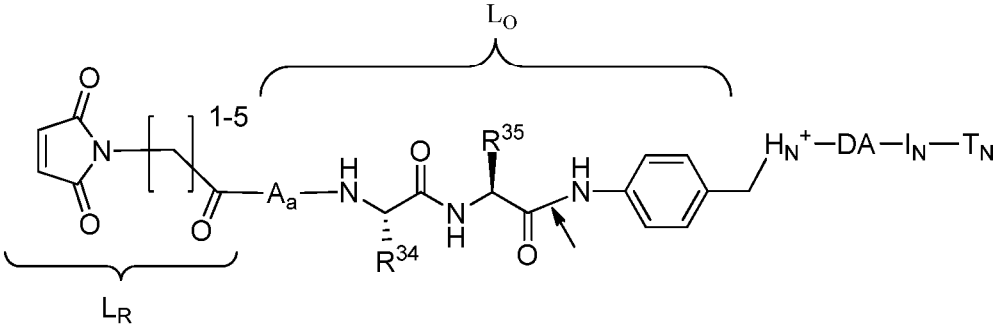
em que D^+ é–H_N^+-DA-I_N-T_N, em que O' representa um oxigênio ligado a glicosídeo, em que a ligação ao mesmo é clivável por uma glicosidase para iniciar a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, e em que os grupos variáveis são os descritos anteriormente para porções de conector de fármaco quaternizadas de à base de glicuronídeo em compostos de Conjugados Ligante-Fármaco e Conector de Fármaco.

[00282] Em modalidades mais preferenciais, as porções de conector de fármaco quaternizadas que contêm –L_R dentro de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de Fórmula 1a, em que o subscrito p é substituído por p' e tem L_O da estrutura s1, em que W é uma Unidade Clivável de Peptídeo e não tem uma Unidade Básica é representada por:



,

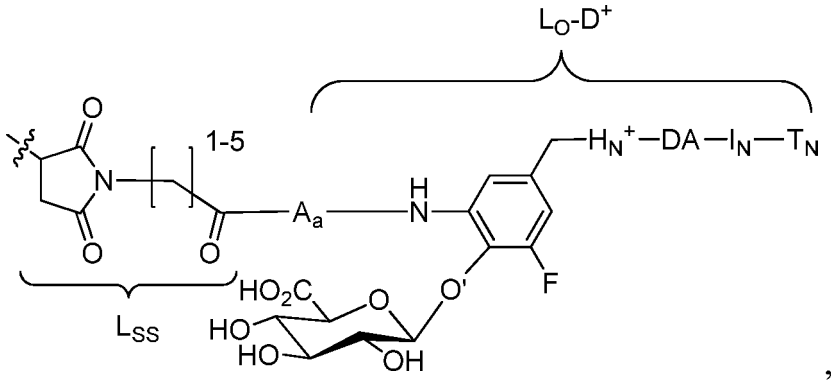
e compostos de Conector de Fármaco mais preferidos correspondentes da Fórmula I são representados por:



ou

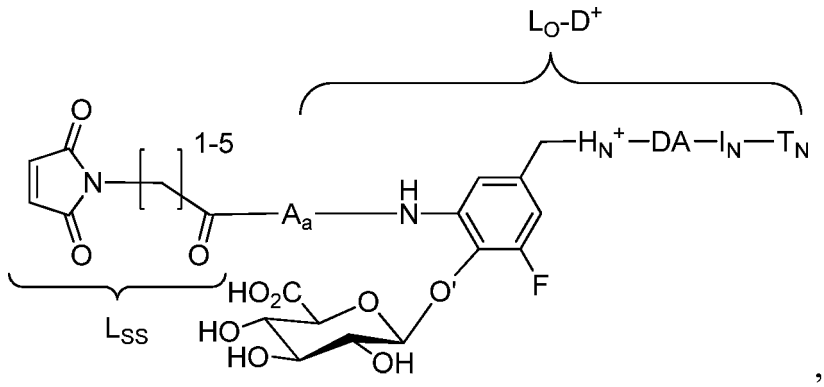
em que D^+ é $-H_N^+$-DA-I_N-T_N e a clivagem de protease da ligação anilida indicada iniciam a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que os grupos variáveis são aqueles descritos anteriormente para porções de ligação a fármaco quaternizadas e compostos de Conector de Fármaco que têm um conector secundário clivável por peptídeo nos compostos de Conjugados Ligante-Fármaco e de Conector de Fármaco.

[00283] Em outras modalidades mais preferenciais, as porções de conector de fármaco quaternizadas que contém $-L_R$ com uma Unidade de Glicoronídeo na qual L_O tem a estrutura s2 e não tem uma Unidade Básica dentro de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da Fórmula 1, no qual o índice p é substituído por p' são representadas por:



,

e compostos de Conector de Fármaco correspondentes de Fórmula I são representados por:



,

em que D^+ é $–H_N^+$-DA-I_N-T_N e O 'representa um átomo de oxigênio ligado a glicosídeos, em que a ligação aos mesmos é clivável por uma glicosidase para iniciar a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, e os outros grupos variáveis são conforme descrito anteriormente para porções de conector de fármaco e composto de Conector de Fármaco que têm um conector secundário à base de Glicoronídeo em conjugados de ligantes de fármaco e composto de Conector de Fármaco.

[00284] Nas modalidades preferenciais e mais preferenciais acima, os componentes de L_R que não têm uma Unidade Básica dentro de uma porção de conector de fármaco quaternizada de um Conjugado Ligante-Fármaco exemplificam a fórmula geral de M^2-AR-A_O- e M^3-AR-A_O-, respectivamente, em que [HE] como A_O é –C (=O)-, em que M^2 é uma porção succinimida, e a L_R de um composto de Conector de Fármaco exemplifica a fórmula geral de M^1-AR-A_O-, que é um precursor das porções L_R representativas de um

Conjugados de fármacos de ligantes que não têm uma Unidade Básica, em que M^1 é uma porção de maleimida e [HE] como A_O é –C(=O)-.

[00285] Em algumas das modalidades acima, quando o subscrito a é 1, A, quando presente como uma única unidade, é ligado ao A_O em qualquer uma das estruturas $-L_R-L_O-D^+$, $-L_{SS}-L_O-D^+$ ou $-L_S-L_O-D^+$ acima em uma composição de Fórmula 1, Fórmula 1a ou Fórmula 1b de composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou um composto derivado de qualquer uma dessas fórmulas nas quais o índice p é substituído por p' ou por uma das estruturas $L_R-L_O-D^+$ ou $L_{SS}-L_O -D^+$ acima do composto de Conector de Fármaco da Fórmula I, Fórmula Ia ou Fórmula Ib têm, de preferência, uma estrutura correspondente a um ácido que contém amina selecionada independentemente (por exemplo, um resíduo de aminoácido) em que o terminal de ácido carboxílico do ácido que contém amina está ligado a W como éster ou amida, preferencialmente como amida, e seu terminal N está ligado ao L_R de fórmula M^1-AR-A_O- ou M^2-AR-A_O-, L_{SS} das fórmulas M^1-AR (BU)-A_O- ou M^2-AR (BU)-A_O-, ou L_S de fórmula M^3-AR (BU)-A_O-, em que a unidade e BU é uma Unidade Básica cíclica, através de um grupo funcional que contém carbonila. Em várias dessas modalidades, A_O é [HE] ou é compreendido de [HE], em que HE é um grupo funcional que contém carbonila, de modo que seu carbono carbonila seja ligado ao terminal N de W, quando W é uma unidade clivável de peptídeo ou ao terminal N de A, quando W é uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y (W)-.

[00286] Em outras das modalidades acima, quando o subscrito a é 1, A, quando presente como duas ou mais subunidades distintas correspondentes a ácidos que contêm amina selecionados independentemente (por exemplo, resíduos de aminoácidos), a subunidade proximal de A é ligada a uma carbonila- que contém o grupo funcional de A_O através do grupo funcional amina da subunidade e o terminal de ácido carboxílico da subunidade distal de A está ligado a W como um éster ou amida. Em várias dessas modalidades,

A_O é [HE] ou é compreendido de [HE], em que HE é um grupo funcional que contém carbonila, de modo que seu carbono carbonila seja ligado ao terminal N de W, quando W é uma unidade clivável de peptídeo ou ao terminal N de A ou sua subunidade, quando W é uma Unidade de Glicoronídeo.

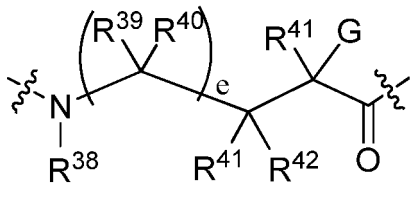
[00287] Em outras modalidades A, ou uma subunidade da mesma, tem a fórmula de -LP (PEG)-, em que L^P é uma unidade de conector paralelo e PEG é uma unidade de PEG. Nessas modalidades, a Unidade de PEG contém um total de 2 a 36 unidades de monômero de etilenóxi e L^P é compreendido de um resíduo ácido que contém amina, preferencialmente um resíduo de aminoácido, ligado covalentemente a W. Em modalidades mais preferenciais, a ligação covalente de L^P dentro da Unidade de Ligante de uma porção de conector de fármaco do Conjugado Ligante-Fármaco ou de um composto de Conector de Fármaco ocorre através de grupos funcionais de amida. Em outras modalidades mais preferenciais, a Unidade de PEG contém um total de 4 a 24 unidades de monómero de etilenóxi contíguas.

[00288] Em qualquer uma das subestruturas de Conjugado Ligante-Fármaco -L-L_O-D^+ acima que não tem uma Unidade Básica, subestruturas de Conjugado Ligante-Fármaco -L_{SS}-L_O-D^+ e -L_S-L_O-D^+ que tem uma Unidade Básica cíclica de heterociclo ou Unidade Básica acíclica, estruturas de composto de Conector de Fármaco L_R-L_O-D^+ que não têm uma Unidade Básica e estruturas de composto de Conector de Fármaco L_{SS}-L_O-D^+ que têm uma Unidade Básica cíclica de heterociclo ou uma Unidade Básica acíclica; e que tem uma unidade de clivagem de peptídeos clivável por protease, preferencialmente, R^{34} é metila, isopropila ou -CH(OH) CH_3 e R^{35} é metila, -$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$ ou -$(CH_2)_2CO_2H$.

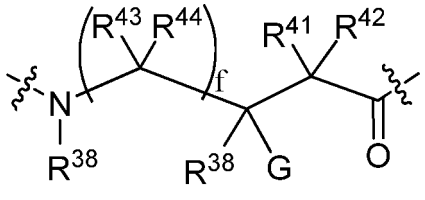
[00289] Em qualquer uma das subestruturas de Conjugado Ligante-Fármaco -L-L_O-D^+ acima que não têm uma Unidade Básica, subestruturas de Conjugado Ligante-Fármaco -L_{SS}-L_O-D^+ e -L_S-L_O-D^+ que têm uma Unidade Básica cíclica de heterociclo ou uma Unidade Básica acíclica, estruturas de

composto de Conector de Fármaco L_R-L_O-D^+ que não têm uma Unidade Básica e estruturas de composto de Conector de Fármaco L_{SS}-L_O-D^+ que têm uma Unidade Básica cíclica de heterociclo ou uma Unidade Básica acíclica; e que tem uma unidade de glicuronídeo clivável por glicosidase, de preferência R^{45} é $–CO_2H$.

[00290] Em modalidades preferenciais nas quais A, W', Y estão em uma configuração ortogonal em relação a D^+, está presente uma primeira Unidade Esticadora (A) que é uma única unidade ou é de 2 ou mais subunidades, preferencialmente 2, em que a única unidade ou cada subunidade tem independentemente a estrutura definida anteriormente para a fórmula (3) ou a fórmula (4) ou a estrutura da fórmula (3a) ou da fórmula (4a):



(3a),



(4a),

em que o subscrito e ou f é 0 ou 1 e G e R^{39}-R^{44} são como definidos anteriormente e a linha ondulada da porção carbonila de qualquer uma das estruturas de fórmula (3), (3a), (4) e (4a) representa o sítio de ligação de A a J' preferencialmente através de um grupo funcional amida e em que a linha ondulada até a porção amino de qualquer uma dessas estruturas representa o sítio de ligação a um grupo funcional que contém carbonila de uma segunda Unidade Esticadora A_O ou até o carbono carbonila de [HE] como A_O. Em modalidades preferenciais da fórmula (3) ou da fórmula (4), L' está ausente (isto é, o índice q é 0) e G é hidrogênio, $–CO_2H$ ou $–NH_2$ ou a cadeia lateral de um aminoácido que ocorre naturalmente, como o ácido aspártico, ácido glutâmico ou lisina. Em outras modalidades preferenciais, L' e K são carbono e R^{41}, R^{42}, R^{43} e R^{44} em cada ocorrência é hidrogénio. Em outras modalidades preferenciais, R38-R^{44} em cada ocorrência é hidrogénio. Outras modalidades preferenciais têm a fórmula (3) em que K é nitrogênio e

um dentre R^{41}, R^{42} está ausente e o outro é hidrogênio. Outras modalidades preferenciais têm a fórmula (4) em que o subscrito r é 1, K é nitrogênio e um dentre R^{41}, R^{42} está ausente e o outro é hidrogénio. Em outras modalidades preferenciais, tanto o subscrito p quanto q da estrutura (3) são 0 ou tanto o subscrito q quanto o subscrito r da estrutura (4) são 0. Outras modalidades preferenciais têm a estrutura (3) em que os subscritos p e q são ambos 0 e K, junto de R^{41} e R^{42}, são –C(=O)-. Outras modalidades preferenciais têm a estrutura (4) em que o índice q é 1 e L' junto com R^{43} e R^{44} é –C(=O)-.

[00291] Em modalidades preferenciais nas quais A, W, Y estão em uma configuração linear em relação a D^+, uma primeira Unidade Esticadora (A) está presente com as mesmas preferências de grupo variável, conforme descrito acima para modalidades preferenciais nas quais W', Y e D^+ são em uma configuração ortogonal. Em tais modalidades preferenciais, a linha ondulada à porção carbonila de qualquer uma das estruturas das fórmulas (3), (3a), (4) e (4a) representa o sítio de ligação de A, quando A é uma unidade única ou da subunidade distal da mesma, quando A tem várias subunidades, ao terminal N de W como a unidade clivável de peptídeos, e a linha ondulada da porção amino de qualquer uma dessas estruturas representa o sítio de ligação a um funcional que contém grupo carbonila da subunidade proximal de A, quando A tem múltiplas subunidades ou ao carbono carbonila de [HE] como A_O, quando A é uma única unidade discreta.

[00292] Em outras modalidades preferenciais, A e A_O estão presentes e A ou suas subunidades são selecionadas independentemente do grupo que consiste na fórmula (3), (3a), (4) e (4a). Em modalidades mais preferenciais, A ou uma subunidade da mesma é um resíduo alfa-amino, beta-amino ou outro resíduo ácido que contém amina. Em modalidades mais preferenciais, A ou uma subunidade da mesma é um resíduo alfa-amino, beta-amino ou outro resíduo ácido que contém amina.

[00293] Em qualquer uma das subestruturas de Conjugado Ligante-

Fármaco -L-L_O-D^+ acima que não têm uma Unidade Básica, subestruturas de Conjugado Ligante-Fármaco -L_{SS}-L_O-D^+ e -L_S-L_O-D^+ que têm uma Unidade Básica cíclica de heterociclo ou Unidade básica acíclica, estruturas compostas de L_R-L_O-D^+ Conector de Fármaco que não têm uma Unidade Básica e estruturas de composto de Conector de Fármaco L_{SS}-L_O-D^+ que têm uma Unidade Básica cíclica de heterociclo ou uma Unidade Básica acíclica na qual está presente uma primeira Unidade Esticadora opcional que contém amina preferencial resíduos de ácido que correspondem a A ou uma subunidade do mesmo têm a estrutura de -NH-X_1-C(=O)- em que X_1 é um alquileno C_1-C_6 opcionalmente substituído.

[00294] Os conjugados ligante-fármaco particularmente preferidos são representados por qualquer uma das subestruturas do Conjugado Ligante-Fármaco ligando -L_R-L_O-D^+, -L_{SS}-L_O-D^+ e -L_S-L_O-D^+ ligadas a L na qual L é uma Unidade de Ligante de anticorpo ligado à porção L_R, L_{SS} ou L_S.

1.3.1 UNIDADE DE LIGANTE

[00295] Em algumas modalidades da invenção, uma Unidade de Ligante está presente. A Unidade de Ligante (L) é uma porção direcionada de um Conjugado Ligante-Fármaco que se liga especificamente a uma porção direcionada. A Unidade de Ligante pode se ligar seletiva e especificamente a um componente celular que serve como porção direcionada, ou a outras moléculas alvo de interesse. A Unidade de Ligante atua para direcionar e apresentar a Unidade Quaternizada de fármaco (D^+) do Conjugado Ligante de fármaco à população de células-alvo específica com a qual a Unidade de Ligante interage para liberar seletivamente D^+ como um composto de NAMPTi. Os agentes de direcionamento que fornecem Unidades de Ligante incluem, porém sem limitação, proteínas, polipeptídeos e peptídeos. Os exemplos de unidades de ligantes incluem, porém sem limitação, aqueles fornecidos por proteínas, polipeptídeos e peptídeos, como anticorpos, por exemplo, anticorpos completos e seus fragmentos de ligação a antígenos,

interferons, linfocinas, hormônios, fatores de crescimento e fatores estimuladores de colônias. Outras unidades de ligantes adequadas são as de vitaminas, moléculas de transporte de nutrientes ou qualquer outra molécula ou substância de ligação celular. Em algumas modalidades, uma Unidade de Ligante é de um agente alvo de proteína que não é anticorpo. Em outras modalidades, uma Unidade de Ligante é de um agente de direcionamento de proteínas, como um anticorpo. Os agentes de direcionamento preferenciais são proteínas maiores de peso molecular, por exemplo, que tem um peso molecular de pelo menos cerca de 80 Kd.

[00296] Um agente de direcionamento reage com uma porção L_R que não tem uma Unidade Básica ou uma porção L_{SS} de um composto de Conector de Fármaco, que contém uma Unidade Básica cíclica ou acíclica para formar uma Unidade de Ligante ligada covalentemente à porção de conector de fármaco quaternizada, em que a fármaco quaternizada a porção ligante tem a fórmula $–L_R\text{-}L_O\text{-}D^+$ ou $\text{-}L_{SS}\text{-}L_O\text{-}D^+$. O agente de direcionamento tem ou é modificado para ter o número apropriado de locais de fixação para acomodar o número necessário de porções de conector, definidas pelo subscrito p, sejam elas de ocorrência natural ou não natural (por exemplo, engenharia). Por exemplo, para que o valor do subscrito p seja de 6 a 14, um agente de direcionamento deve ser capaz de formar uma ligação a 6 a 14 porções de ligação a fármaco.

[00297] Um agente de direcionamento tem capacidade para formar uma ligação com a porção L_R ou L_{SS} da Unidade de Conector de um Composto de Conector de Fármaco através de um heteroátomo reativo ou ativável ou um grupo funcional que contém o heteroátomo do agente de direcionamento. Os heteroátomos reativos ou ativáveis ou grupos funcionais que contêm heteroátomo que podem estar presentes em um agente de direcionamento incluem enxofre (em uma modalidade, de um grupo funcional tiol de um agente de direcionamento), C=O (em uma modalidade, de um

grupo carbonila ou carboxila de um agente de direcionamento) e nitrogênio (em uma modalidade, a partir de um grupo amino primário ou secundário de um agente de direcionamento). Em algumas modalidades, os heteroátomos reativos ou ativáveis estão presentes no agente de direcionamento no estado natural do agente de direcionamento, por exemplo, em um anticorpo de ocorrência natural, ou em outras modalidades são introduzidos no agente de direcionamento por modificação química ou modificação genética.

[00298] Em uma modalidade, um agente de direcionamento tem um grupo funcional tiol e a Unidade de Ligante derivada do mesmo é fixada a uma porção de conector de fármaco quaternizada de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco através do átomo de enxofre do grupo funcional tiol.

[00299] Em outra modalidade, o agente de direcionamento tem resíduos de lisina que reagem com um éster ativado, incluindo, porém sem limitação, ésteres de N-hidroxissuccinimida, pentafluorofenila e p-nitrofenila), de L_R que não tem uma Unidade Básica, resultando em uma ligação amida entre o átomo de nitrogênio da Unidade de Ligante e o grupo funcional C=O da Unidade de Conector do composto de Conector de Fármaco.

[00300] Em ainda outra modalidade, o agente de direcionamento tem um ou mais resíduos de lisina que podem ser quimicamente modificados para introduzir um ou mais grupos funcionais de tiol. A Unidade de Ligante desse agente de direcionamento é conectada à Unidade de Conector através do átomo de enxofre do grupo funcional tiol introduzido. Os reagentes usados para modificar as lisinas incluem, porém sem limitação, S-acetiltioacetato de N-succinimidila (SATA) e cloridrato de 2-iminotiolano (reagente de Traut).

[00301] Em outra modalidade, o agente de direcionamento tem um ou mais grupos de carboidratos que são quimicamente modificados para ter um ou mais grupos funcionais de tiol reativos. A Unidade de Ligante desse agente

de direcionamento é conectada à Unidade de Conector por meio do átomo de enxofre do grupo funcional tiol introduzido, ou o agente de direcionamento tem um ou mais grupos de carboidratos que são oxidados para fornecer um grupo aldeído (-CHO) (consulte, por exemplo, Laguzza et ai., 1989, J. Med. Chem. 32(3):548 a 55). O aldeído correspondente é então capaz de reagir com uma porção L_R de um composto de Conector de Fármaco que tem um átomo de nitrogênio nucleofílico. Outros locais reativos em L_R capazes de reagir com um grupo carbonila em um agente de direcionamento incluem, porém sem limitação, hidrazina e hidroxilamina. Outros protocolos para a modificação de proteínas para a ligação de porções de conector de fármaco são descritos em Coligan et al., Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons (2002) (incorporado no presente documento a título de referência).

[00302] Em modalidades preferenciais, o grupo reativo de L_R ou L_{SS}, às vezes indicado como L_R' ou L_{SS}' para indicar que é um precursor de L_R ou L_{SS}, respectivamente, de um composto de Conector de Fármaco é uma porção de maleimida (M^1) e ligação covalente de L a L_R ou L_{SS} de uma porção de conector de fármaco é realizado através de um átomo de enxofre de um grupo funcional tiol reativo de um agente de direcionamento, de modo que uma porção succinimida tiossubstituída (M^2) é formada através da adição de Michael. Em algumas modalidades, o grupo funcional reativo de tiol está presente no agente de direcionamento no estado natural do agente de direcionamento, por exemplo, um resíduo que ocorre naturalmente ou em outras modalidades é introduzido no agente de direcionamento por meio de modificação química e/ou engenharia genética.

[00303] Foi observado para os bioconjugados que o sítio da conjugação do fármaco pode afetar vários parâmetros, incluindo facilidade de conjugação, estabilidade do ligante do fármaco, efeitos nas propriedades biofísicas dos bioconjugados resultantes e citotoxicidade *in vitro*. No que diz respeito à

estabilidade do fármaco quaternizado, o sítio de conjugação de um componente do fármaco quaternizado a um agente de direcionamento para fornecer uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco ou seu composto às vezes influencia a capacidade da porção de fármaco quaternizado conjugado de sofrer uma eliminação reação e para que a porção de conector de fármaco quaternizada seja transferida da Unidade de Ligante de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco para um grupo funcional tiol reativo alternativo presente no meio do Conjugado Ligante-Fármaco, como, por exemplo, um átomo de enxofre da cisteína reativa tiol na albumina, cisteína livre ou glutationa quando no plasma. Os sítios para fixação covalente a uma porção de conector de fármaco incluem, por exemplo, a partir de dissulfetos intercadeias reduzidos, bem como sítios modificados por cisteína seletos. Em algumas modalidades, os Conjugados Ligante-Fármaco descritos no presente documento são conjugados com resíduos de tiol em locais menos suscetíveis à reação de eliminação (por exemplo, posições 239 de acordo com o índice da UE, conforme estabelecido em Kabat) e em outras modalidades, esses locais menos suscetíveis são usados para adição a outros sítios para obter um carregamento de fármaco quaternizado desejado.

[00304] Em ainda outra modalidade, o agente de direcionamento é o de um anticorpo e o grupo funcional tiol reativo é quimicamente introduzido no anticorpo, por exemplo, pela introdução de um resíduo de cisteína. Por conseguinte, em algumas modalidades, a Unidade de Ligante de um composto Conjugado Ligante-Fármaco é conjugada a uma porção de conector de fármaco de fármaco quaternizada através de um átomo de enxofre de um resíduo de cisteína introduzido.

[00305] Desse modo, em modalidades mais preferenciais, o agente de direcionamento é um anticorpo e o grupo funcional tiol reativo é gerado pela redução de um dissulfeto de entre cadeias, de modo que a Unidade de Conector seja conjugada ao(s) resíduo(s) de cisteína dos dissulfetos de entre

cadeias reduzida da Unidade de Ligante. Em outras modalidades mais preferenciais, o agente de direcionamento é um anticorpo e o grupo funcional tiol reativo é de resíduo(s) de cisteína de dissulfetos entre cadeias reduzidos da Unidade de Ligante e resíduo(s) de cisteína introduzidos por engenharia genética.

[00306] Quando os conjugados compreendem ligantes não imunorreativos de proteínas, polipeptídeos ou peptídeos, em vez de um anticorpo, os ligantes não imunorreativos de proteína, polipeptídeo ou peptídeo incluem, porém sem limitação, transferrina, fatores de crescimento epidérmico ("EGF"), bombesina, gastrina, peptídeo liberador de gastrina, fator de crescimento derivado de plaquetas, IL-2, IL-6, fatores de crescimento transformador ("TGF"), como TGF-α e TGF-β, fator de crescimento de vaccinia ("VGF"), insulina e fatores de crescimento tipo insulina I e II, somatostatina, lectinas e apoproteína da lipoproteína de baixa densidade.

[00307] Agentes direcionadores particularmente preferenciais são anticorpos, incluindo anticorpos intactos. De fato, em qualquer uma das modalidades descritas no presente documento, a Unidade de Ligante pode ser a de um anticorpo. Anticorpos policlonais úteis são populações heterogêneas de moléculas de anticorpo derivadas dos soros de animais imunizados. Os anticorpos monoclonais úteis são populações homogêneas de anticorpos para um determinado determinante antigênico (por exemplo, um antígeno de célula cancerosa, um antígeno viral, um antígeno microbiano, uma proteína, um peptídeo, um carboidrato, um produto químico, ácido nucleico ou seus fragmentos). Um anticorpo monoclonal (mAb) a um antígeno de interesse é preparado com o uso de qualquer técnica conhecida na técnica que em algumas modalidades fornece a produção de moléculas de anticorpo por linhagens celulares contínuas em cultura.

[00308] Os anticorpos monoclonais úteis incluem, porém sem limitação, anticorpos monoclonais humanos, anticorpos monoclonais

humanizados ou anticorpos monoclonais quiméricos de camundongo humano (ou outras espécies). Os anticorpos incluem anticorpos completos e seus fragmentos de ligação ao antígeno. Os anticorpos monoclonais humanos podem ser produzidos por qualquer uma das numerosas técnicas conhecidas na arte (por exemplo, Teng et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA. 80:7.308 a 7.312; Kozbor et al., 1983, Immunology Today 4:72 a 79; e Olsson et al., 1982, Meth. Enzymol. 92:3 a 16).

[00309] Em algumas modalidades, o anticorpo é um fragmento funcionalmente ativo, derivado ou análogo de um anticorpo que se liga imunoespecificamente às células-alvo (por exemplo, antígenos de células cancerosas, antígenos virais ou antígenos microbianos) ou outros anticorpos ligados a células ou matriz tumorais. Nesse sentido, "funcionalmente ativo" significa que o fragmento, derivado ou análogo tem capacidade para se ligar imunoespecificamente às células-alvo. Para determinar quais sequências de CDR se ligam ao antígeno, peptídeos sintéticos que contém as sequências CDR são algumas vezes usados em ensaios de ligação com o antígeno por qualquer método de ensaio de ligação conhecido na técnica (por exemplo, o ensaio do núcleo BIA) (Consultar, por exemplo, Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta Edição, National Institute of Health, Bethesda, Md; Kabat E et al., 1980, J. Immunology 125(3):961 a 969).

[00310] Outros anticorpos úteis incluem fragmentos de anticorpos tais como, porém sem limitação, fragmentos $F(ab')_2$, fragmentos Fab, Fvs, anticorpos de cadeia única, diabetes, tria-anticorpos, tetra-anticorpos, scFv, scFv-FV ou qualquer outra molécula com a mesma especificidade que a anticorpo.

[00311] Além disso, anticorpos recombinantes, tais como anticorpos monoclonais quiméricos e humanizados, que compreende porções humanas e não humanas, que em algumas modalidades são produzidas usando técnicas

padrão de DNA recombinante, são anticorpos úteis. Um anticorpo quimérico é uma molécula na qual diferentes porções são derivadas de diferentes espécies animais, como por exemplo, aquelas que têm uma região variável derivada de uma região constante de imunoglobulina monoclonal e humana de camundongo. (Consultar, por exemplo, Patente nº U.S. 4.816.567; e Patente nº U.S. 4.816.397, que são incorporadas no presente documento a título de referência em sua totalidade). Os anticorpos humanizados são moléculas de anticorpo de espécies não humanas com uma ou mais regiões determinantes de complementaridade (CDRs) da espécie não humana e uma região estrutural de uma molécula de imunoglobulina humana. (Consultar, por exemplo, Patente nº U.S. 5.585.089, que é incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade). Tais anticorpos monoclonais quiméricos e humanizados podem ser produzidos por qualquer uma das técnicas de DNA recombinante conhecidas na técnica, por exemplo, com o uso de métodos, dentre os quais cada uma é incorporada no presente documento especificamente a título de referência, conforme descrito na Publicação Internacional No. WO 87/02671; Publicação de patente europeia nº 0 184 187; Publicação de patente europeia nº 0 171 496; Publicação de patente europeia nº 0 173 494; Publicação Internacional nº WO 86/01533; Patente nº U.S. 4.816.567; Publicação de Patente Europeia nº 012 023; Berter et ai., Science (1988) 240: 1041-1043; Liu et ai., Proc. Natl. Acad. Sci. (EUA) (1987) 84:3.439 a 3.443; Liu et al., J. Immunol. (1987) 139:3.521 a 3.526; Sun et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (EUA) (1987) 84:214 a 218; Nishimura et al. Cancer. Res. (1987) 47:999 a 1.005; Wood et al., Nature (1985) 314:446-449; Shaw et al., J. Natl. Cancer Inst. (1988) 80:1.553 a 1.559; Morrison, Science (1985) 229:1.202 a 1.207; Oi et al. BioTechniques (1986) 4:214; Patente nº U.S. 5.225.539; Jones et al., Nature 1986) (321:552 a 525; Verhoeyan et al., Science (1988) 239:1.534; e Beidler et al., J. Immunol. (1988)141:4.053a 4.060.

[00312] Os anticorpos completamente humanos são particularmente preferenciais e, em algumas modalidades, é produzido com o uso de camundongos transgênicos que são incapazes de expressar genes de cadeias leves e pesadas de imunoglobulina endógena, porém que podem expressar genes de cadeia pesada e leve humanos.

[00313] Os anticorpos incluem análogos e derivados que são modificados, isto é, pela ligação covalente de qualquer tipo de molécula, desde que essa ligação covalente permita que o anticorpo retenha sua imunoespecificidade de ligação ao antígeno. Por exemplo, porém sem limitação, derivados e análogos dos anticorpos incluem aqueles que foram modificados ainda mais, por exemplo, por glicosilação, acetilação, PEGilação, fosforilação, amidação, derivação por grupos conhecidos de proteção/bloqueio, clivagem proteolítica, ligação a uma célula unidade de anticorpo ou outra proteína etc. Qualquer uma das inúmeras modificações químicas por técnicas conhecidas pode ser usada, incluindo, porém sem limitação, clivagem química específica, acetilação, formilação, síntese metabólica na presença de tunicamicina etc. Além disso, em algumas modalidades o análogo ou derivado contém um ou mais aminoácidos não naturais.

[00314] Em algumas modalidades, os anticorpos têm modificações (por exemplo, substituições, deleções ou adições) nos resíduos de aminoácidos que interagem com os receptores Fc. Em particular, esses anticorpos têm modificações nos resíduos de aminoácidos identificados como envolvidos na interação entre o domínio anti-Fc e o receptor FcRn (consultar, por exemplo, Publicação Internacional No. WO 97/34631, que é incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade)

[00315] Em algumas modalidades preferenciais, podem ser utilizados anticorpos conhecidos para o tratamento de câncer. Em outra modalidade específica, os anticorpos para o tratamento de uma doença autoimune são

utilizados de acordo com as composições e métodos da invenção.

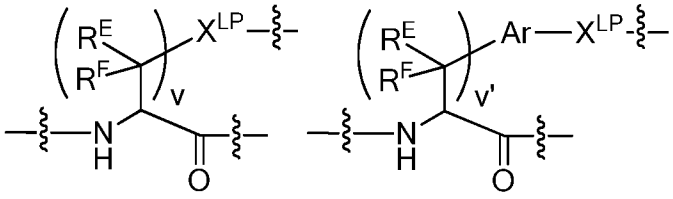
[00316] Em certas modalidades, os anticorpos úteis são capazes de se ligar a um receptor ou um complexo receptor expresso em um linfócito ativado. Em algumas dessas modalidades, o receptor ou complexo receptor compreende um membro da superfamília do gene da imunoglobulina, um membro da superfamília do receptor do TNF, uma integrina, um receptor de citocinas, um receptor de quimiocina, uma proteína importante de histocompatibilidade, uma lectina ou uma proteína de controle de complemento.

[00317] Em algumas modalidades, o anticorpo se ligará especificamente a CD19, CD30, CD33, CD70 ou Liv-1.

[00318] O anticorpo pode ser um anticorpo anti-CD33 humanizado (US 2013/0309223 incorporado a título de referência no presente documento na sua totalidade e para todos os fins), um anticorpo anti-Beta6 humanizado (consultar, por exemplo, WO 2013/123152 incorporado a título de referência no presente documento na sua totalidade e para todos os propósitos), um anticorpo anti-Liv-1 humanizado (consulte, por exemplo, US 2013/0259860 incorporado a título de referência no presente documento na sua totalidade e para todos os fins), ou um anticorpo humanizado AC_10 (hAC_10) (consulte, por exemplo, U.S. 8.257.706, incorporada a título de referência no presente documento na sua totalidade e para todos os fins). A ligação exemplificativa da Unidade de Ligante à Unidade de Ligante do anticorpo é através de ligações tioéter. As ligações tioéter são formadas após a(s) redução(ões) da ligação dissulfeto entre cadeias, residem as cisteínas introduzidas e suas combinações.

1.3.2 UNIDADE CONECTORA PARALELA

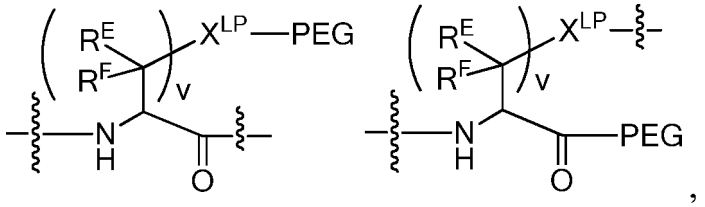
[00319] Em algumas modalidades A ou A_O é uma Unidade Conector Paralela (LP) que tem a estrutura da Fórmula A ou Fórmula B:



(Fórmula A) (Fórmula B)

em que o subscrito v é um número inteiro que está em uma faixa de 1 a 4; subscrito v' é um número inteiro que está em uma faixa de 0 a 4; O X^{LP} é fornecido por uma cadeia lateral de aminoácidos naturais ou não naturais ou é selecionado a partir do grupo que consiste em –O-, -NR^{LP}-, -S-, -S(=O)-, -S(=O) 2- , -C(=O)-, -C(=O) N (R^{LP})-, -N (R^{LP})C(=O) N (R^{LP})- e -N (R^{LP})C(= NR^{LP}) N (R^{LP})-, ou heterociclo, em que cada R^{LP} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituída, preferencialmente hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou dois de R^{LP} juntos, junto de seus átomos intervenientes, definem uma C_3-C_{20} heterociclila opcionalmente substituída, preferencialmente C_3-C_6 heterociclila opcionalmente substituída e qualquer R^{LP} restante são como definidos anteriormente; Ar é um C_6-C_{24} arileno opcionalmente substituído ou C_5-C_{24} heteroarileno opcionalmente substituído, de preferência, fenileno opcionalmente substituído; cada R^E e R^F é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -H, C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituída, C_6-C_{24} arila opcionalmente substituída e C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída, de preferência, do grupo que consiste em hidrogênio e fenila opcionalmente substituídos, ou R^E e R^F junto do mesmo carbono ao qual estão ligados, ou R^E e R^F de carbonos adjacentes junto de esses carbonos, definem um C_3-C_{20} carbociclo opcionalmente substituído, de preferência, C_3-C_6 carbociclo opcionalmente substituído por quaisquer substituintes restantes de R^E e R^F conforme definido anteriormente; e em que as linhas onduladas indicam ligação covalente da estrutura de Fórmula A ou Fórmula B dentro de uma estrutura de composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou Conector de Fármaco.

[00320] Em algumas modalidades, -LP(PEG)- tem a estrutura da Fórmula A1 ou A2:



(Fórmula A1) (Fórmula A2)

em que os grupos variáveis são conforme descrito na Fórmula A.

[00321] Em modalidades preferenciais, L^P tem a estrutura da Fórmula A1, em que o X^{LP} é fornecido por uma cadeia lateral de aminoácido natural ou não natural.

[00322] Em modalidades preferenciais da Fórmula A, Fórmula A1, Fórmula A2 ou Fórmula B, R^E e R^F são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em -H e -C_1-C_4 alquila. Nas modalidades preferenciais da Fórmula A, Fórmula A1 ou Fórmula A2, o X^{LP} é selecionado a partir do grupo que consiste em –O-, -NH, -S- e -C(=O)-.

[00323] Em algumas modalidades, o L^P é selecionado a partir do grupo que consiste em lisina, ácido glutâmico, ácido aspártico, cisteína, penicilamina, serina e treonina, dentre os quais cada um está na configuração estereoquímica D ou L.

[00324] Em outras modalidades, L^P é selecionado a partir do grupo que consiste em lisina, ácido glutâmico, ácido aspártico, cisteína e penicilamina, dentre os quais cada um está na configuração estereoquímica D ou L-.

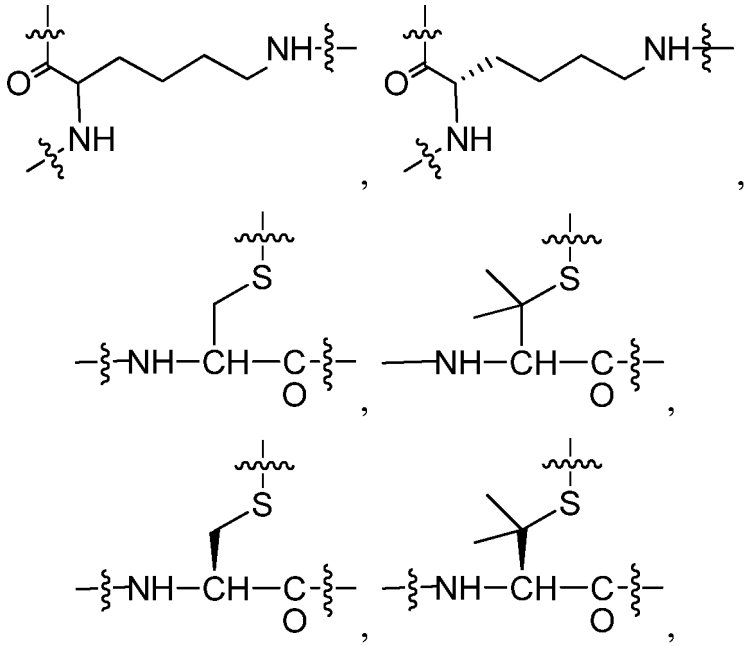
[00325] Em outras modalidades, L^P é um resíduo de aminoácido que contém tiol na configuração estereoquímica D ou L. O aminoácido que contém tiol é preferencialmente cisteína, homocisteína ou penicilamina.

[00326] Em outras modalidades, L^P é um resíduo de ácido aminoalcananodioico. Os ácidos amino-alcanodioicos preferenciais são os ácidos N-alquilaminoalcanodioicos, ácido 2-amino-hexanodioico, ácido 2-

amino-heptanodioico e ácido 2-aminooctanodioico (H-Asu-OH).

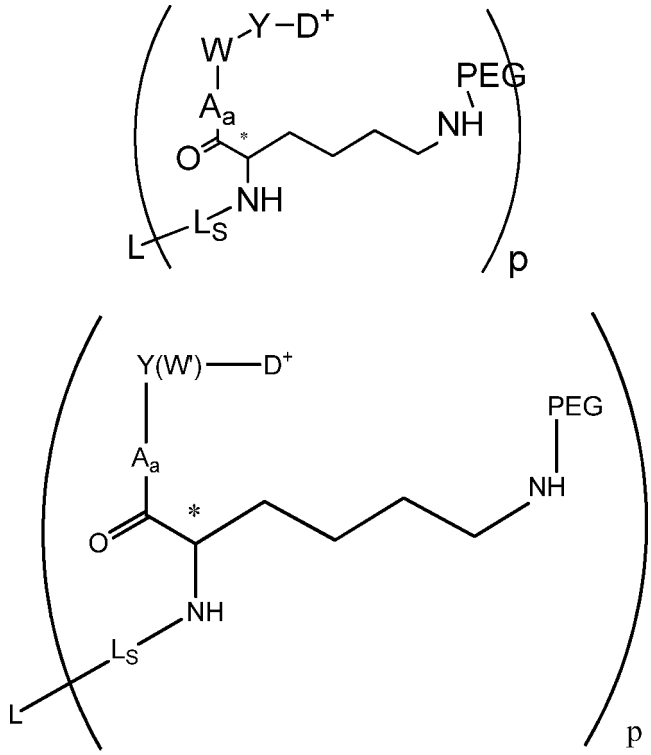
[00327] Em outras modalidades, L^P é um resíduo de ácido diaminoalcanoico. Os ácidos diaminoalcanoicos preferidos são os ácidos N-alquil-diamino-alcanoicos, ácidos N,N-dialquilamino-alcanoicos, ácido α,γ-diaminobutírico (H-Dab-OH) e ácido α,β-diaminopropiônico.

[00328] Nas modalidades preferenciais, os resíduos de aminoácidos lisina, cisteína ou penicilamina para L^P são mostrados abaixo:



em que as linhas onduladas indicam os pontos de ligação covalente ao PEG e L^P de L^P (PEG)- dentro de uma Unidade de Conector de uma porção de ligação de fármaco ou um composto de ligação de fármaco.

[00329] Os conjugados de ligando-fármaco preferidos que têm lisina como unidade L^P são mostrados abaixo em que L, L_S, A, A_O, W, W ', Y, D^+, PEG e os subscritos a e p são como descritos no presente documento. Os estereoisômeros (R)- e (S) na posição indicada (*) são adequados para uso no presente documento.



1.3.3 UNIDADE DE PEG

[00330] As Unidades de PEG, conforme no presente documento ensinadas, são projetadas para conferir um nível adequado de mascaramento de hidrofobicidade de Unidades de fármaco NAMPT quaternizadas hidrofóbicas e outros componentes hidrofóbicos de uma porção de conector de fármaco quaternizada dentro de um Conjugado Ligante-Fármaco. Por esse motivo, a incorporação da Unidade de PEG conforme ensinado no presente documento é particularmente adequada para as Unidades de fármaco NAMPT quaternizadas hidrofóbicas que impactam negativamente a farmacocinética do Conjugado Ligante-Fármaco resultante, em comparação ao agente de direcionamento não conjugado que corresponde ou é incorporado à sua Unidade de Ligante. Aquelas farmacocinéticas mais fracas incluem maior depuração plasmática, que às vezes é atribuível à hidrofobicidade de um composto hidrofóbico de NAMPTi ou seu derivado incorporado ou correspondente à Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada do Conjugado Ligante-Fármaco. Assim, Conjugados Ligante-Fármaco com uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada hidrofóbica que exibem

depuração plasmática significativamente maior e uma exposição plasmática correspondentemente menor em relação ao agente de direcionamento não conjugado serão beneficiados por uma Unidade de Conector à qual a unidade de fármaco de NAMPT quaternizada hidrofóbica está conectada com uma Unidade Esticadora ou sua subunidade de fórmula –LP(PEG)-, em que L^P é uma Unidade Conector Paralela e PEG é uma Unidade de PEG. Os conjugados ligante-fármaco cujas unidades de ligação são compostas por essas unidades de Esticadora terão essas propriedades farmacocinéticas mais favoráveis devido à orientação paralela dentro de uma porção de ligação de fármaco quaternizada hidrofóbica de uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada hidrofóbica e a unidade de PEG conectada ao L^P, por meio de quê o impacto negativo da hidrofobicidade da unidade de fármaco de NAMPT quaternizada hidrofóbica que pode ser ainda mais agravada por outros componentes hidrofóbicos da porção de conector de fármaco, na depuração plasmática é suficientemente reduzida ou é essencialmente eliminada (ou seja, a hidrofobicidade de uma porção de conector de fármaco é mascarada).

[00331] A Unidade de PEG será conectada diretamente ao Conjugado Ligante-Fármaco (ou Intermediário do mesmo) na Unidade Conectora Paralela. O outro terminal (ou terminais) da Unidade de PEG será livre e não amarrado e pode assumir a forma de um metóxi, ácido carboxílico, álcool ou outro grupo funcional adequado. O metóxi, ácido carboxílico, álcool ou outro grupo funcional adequado atua como uma tampa para a subunidade PEG terminal, denominada de Unidade de Captura de PEG, da Unidade de PEG. O especialista na técnica entenderá que a Unidade de PEG, além de compreender subunidades repetidas de polietilenoglicol, também pode conter material não PEG (por exemplo, para facilitar o acoplamento de várias cadeias PEG entre si ou para facilitar o acoplamento à Unidade Conector Paralela). Material não PEG se refere aos átomos na Unidade de PEG que não

fazem parte das subunidades $-CH_2CH_2O-$ repetidas. Em algumas modalidades, a Unidade de PEG compreende duas cadeias monoméricas de PEG ligadas entre si por elementos não PEG.

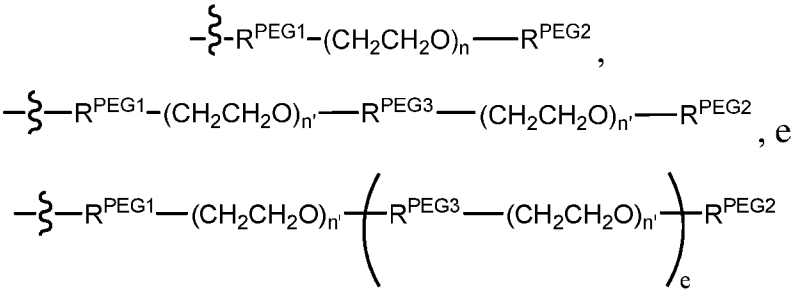
[00332] Assim, em algumas modalidades, a Unidade de PEG é ligada covalentemente a um resíduo de aminoácido de L^P por meio de um grupo funcional reativo de Lp', que é o precursor de L^P. Grupos funcionais reativos são aqueles aos quais uma molécula de PEG ativado pode estar ligados (por exemplo, um grupo amino ou carboxila livre). Por exemplo, os resíduos de aminoácidos no terminal N e os resíduos de lisina (K) têm um grupo amino livre; e os resíduos de aminoácidos do terminal C têm um grupo carboxila livre. Grupos sulfidrila (por exemplo, como encontrado em resíduos de cisteína) também podem ser usados como um grupo funcional reativo de Lp' para ligação de uma Unidade de PEG a L^P. Além disso, métodos auxiliados por enzimas para a introdução de grupos ativados (por exemplo, grupos hidrazida, aldeído e amino aromático) especificamente no terminal C de um polipeptídeo foram descritos (consultar Schwarz, et al. (1990) Methods Enzymol. 184:160; Rose, et al. (1991) Bioconjugate Chem. 2:154; e Gaertner et al. (1994) J. Biol. Chem. 269:7.224].

[00333] A ligação da Unidade de PEG pode ter dois impactos potenciais na farmacocinética do Conjugado Ligante-Fármaco resultante. O impacto desejado é a diminuição da depuração (e consequente aumento da exposição) que resulta da redução nas interações inespecíficas induzidas pelos elementos hidrofóbicos expostos do ligante da fármaco. O segundo impacto pode ser indesejável e deve-se à diminuição no volume e na taxa de distribuição que podem surgir do aumento no peso molecular do composto de Conjugado Ligante-Fármaco com uma quantidade de –LP(PEG)- nas unidades de conector de suas porções de conector de fármaco quaternizadas. O aumento do número de subunidades do PEG aumenta o raio hidrodinâmico de um conjugado, resultando em menor difusividade. Por sua vez, a

difusividade diminuída pode diminuir a capacidade do Conjugado Ligante-Fármaco de penetrar em um tumor (Schmidt e Wittrup, Mol. Cancer Ther. (2009) 8:2.861 a 2.871). Devido a esses dois efeitos farmacocinéticos concorrentes, é desejável ter uma unidade de PEG que seja suficientemente grande para diminuir a depuração dos compostos de Conjugado Ligante-Fármaco de uma composição administrada de Conjugado Ligante-Fármaco administrado, aumentando assim a exposição plasmática, mas não tão grande que diminua significativamente sua difusividade, que pode reduzir a capacidade do composto de Conjugado Ligante-Fármaco para atingir a população celular alvejada destinada.

[00334] Em modalidades preferenciais, a Unidade de PEG é uma cadeia linear de PEG única derivada com 2 a 72, 2 a 60, 2 a 48, 2 a 36 ou 2 a 24 subunidades, ou 4 a 72, 4 a 60, 4 a 48 , 4 a 36 ou 4 a 24 subunidades ou de 6 a 72, 6 a 60, 6 a 48, 6 a 36 ou 6 a 24 subunidades ou de 8 a 72, 8 a 60, 8 a 48, 8 a 36 ou 8 a 24 subunidades, ou de 12 a 72, 12 a 60, 12 a 48, 12 a 36 ou 12 a 24 subunidades ou de 8 a 36, 8 a 24 ou 8 a 12 subunidades.

[00335] As unidades de PEG lineares preferenciais para uso em qualquer uma das modalidades fornecidas no presente documento são as seguintes:



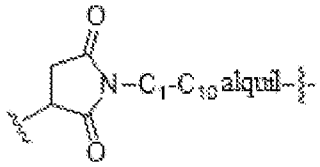
em que a linha ondulada indica o sítio de ligação à Unidade Conectora Paralela ao L^P; R^{PEG1} é uma unidade de conexão PEG, R^{PEG2} é uma unidade de proteção PEG; RPEG3 é uma unidade de acoplamento de PEG (ou seja, para acoplar várias cadeias de subunidades de PEG), o índice n é selecionado de 2 a 72, preferencialmente de 4 a 72, mais preferencialmente de

6 a 72, de 8 a 72, de 10 a 72, de 12 a 72, de 6 a 24 ou de 8 a 24, com 8 a 12 particularmente preferencial; o subscrito e é 2 a 5; e cada subscrito n' é selecionado independentemente de 1 a 72.

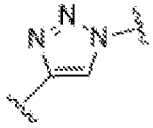
[00336] Em modalidades mais preferenciais, não há mais do que 72 ou 36 subunidades de PEG em uma unidade de PEG. Em outras modalidades mais preferenciais, o subscrito n é 8 ou cerca de 8, 12 ou cerca de 12, ou 24 ou cerca de 24.

[00337] A Unidade de conexão de PEG (R^{PEG1}) faz parte de uma Unidade de PEG e atua para conectar a Unidade de PEG à Unidade Conectora Paralela (LP) por meio de um grupo funcional da Unidade de PEG. Os grupos funcionais para ligação da Unidade de PEG à L^P incluem grupos sulfidrila para formar ligações dissulfeto ou ligações tioéter, grupos aldeído, cetona ou hidrazina para formar ligações hidrazona, hidroxilamina para formar ligações oxima, grupos carboxílicos ou amino para formar ligações peptídicas, carboxílicas ou grupos hidroxi para formar ligações éster, ácidos sulfônicos para formar ligações sulfonamida, álcoois para formar ligações carbamato e aminas para formar ligações sulfonamida ou ligações carbamato ou ligações amida. Por conseguinte, a Unidade de PEG, em alguma modalidade, está ligada à L^P via ligações dissulfeto, tioéter, hidrazona, oxima, peptídeo, éster, sulfonamida, carbamato ou amida.

[00338] Em algumas modalidades, a R^{PEG1} é –C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -NH-, -C(O)O-, -C(O)C_1-$C_1$0alquila, -C(O)C_1-$C_1$0alquil-O-, -C(O)C_1-$C_1$0alquil-CO_2-, -C(O)C_1-$C_1$0alquil-NH-, -C(O)C_1-$C_1$0alquil-S-, -C(O)C_1-$C_1$0alquil-C(O)-NH-, -C(O)C_1-$C_1$0alquil-NH-C(O)-, -C_1-$C_1$0alquila, -C_1-$C_1$0alquil-O-, -C_1-$C_1$0alquil-CO_2-, -C_1-$C_1$0alquil-NH-, -C_1-$C_1$0alquil-S-, -C_1-$C_1$0alquil-C(O)-NH-, -C_1-$C_1$0alquil-NH-C(O)-, -CH_2CH_2SO2-C_1-$C_1$0alquil-, -CH_2C(O)-C_1-C_{10} alquil-, =N-(O ou NH)-C_1-$C_1$0alquil-O-, =N-(O ou NH)-C_1-$C_1$0alquil-NH-, =N-(O ou NH)-C_1-$C_1$0alquil-CO_2-, =N-(O ou NH)-C_1-

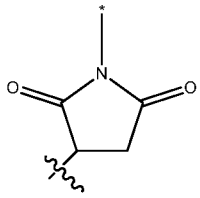


ou



C_10alquil-S-, , em que em cada ocorrência C_1-C_{10} é opcionalmente substituído.

[00339] Em modalidades preferenciais, a R^{PEG1} é –NH-, -C(=O)-, grupos ligados a triazol ou grupos ligados a -S- ou maleimido, como



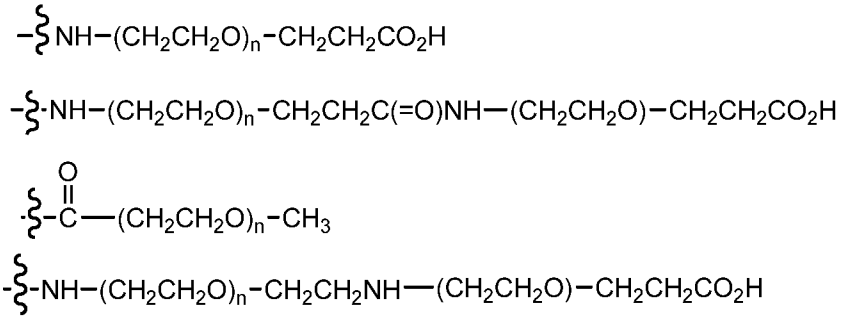
em que a linha ondulada indica o sítio de fixação ao L^P e o asterisco indica o sítio de fixação na Unidade de PEG.

[00340] A unidade de cobertura PEG (R^{PEG2}) faz parte da Unidade de PEG e atua para finalizar uma Unidade de PEG em sua extremidade não vinculada, que é distal à extremidade vinculada da Unidade de PEG.

[00341] Em modalidades exemplificativas, a R^{PEG2} é independentemente -C_1-C_{10} alquila, -C_2-C_{10} alquil-CO_2H, -C_2-C_{10} alquil-OH, -C_2-C_{10} alquil-NH_2, -C_2-C_{10} alquil-NH(C_1-C_3 alquila), ou -C_2-C_{10} alquil-N(C_1-C_3 alquil)$_2$, em que cada C_1-C_3 alquila é selecionada independentemente, e em que C_1-C_{10}, C_2-C_{10} e C_1-C_3 são opcionalmente substituídos.

[00342] A RPEG3 é parte de uma Unidade de PEG quando há duas sequências lineares de subunidades contíguas do PEG contidas na Unidade de PEG e atua para unir essas sequências em uma única cadeia linear. Em modalidades exemplificativos, a RPEG3 é -C_1-C_{10} alquil-C(O)-NH-, -C_1-C_{10} alquil-NH-C(O)-, -C_2-C_{10} alquil-NH-, -C_2-C_{10} alquil-O -, -C_1-C_{10} alquil-S- ou –C_2-C_{10} alquil-NH-, em que C_1-C_{10} alquila e C_2-C_{10} alquila são opcionalmente substituídos.

[00343] As unidades PEG lineares preferenciais que podem ser usadas em qualquer uma das modalidades fornecidas no presente documento são as seguintes:



em que a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao L^P, e cada subscrito n é selecionado independentemente a partir de 4 a 72, 6 a 72, 8 a 72, 10 a 72, 12 a 72, 6 a 24 ou 8 a 24. Em alguns aspectos, o índice n é cerca de 8, cerca de 12 ou cerca de 24.

[00344] Será observado que, ao se referir às subunidades do PEG, e dependendo do contexto, o número de subunidades pode representar um número médio, por exemplo, ao se referir a uma população de Conjugados Ligantes-Fármacos ou Compostos Intermediários (por exemplo, compostos de Conector de Fármaco) e/ou ao usar PEGs polidispersos.

1.3.4 UNIDADE CLIVÁVEL

[00345] Uma Unidade Clivável é um componente de um conector secundário dentro de uma porção de conector de fármaco de um Conjugado Ligante-Fármaco ou é um componente de uma Unidade de Ligante de um composto de Conector de Fármaco em que a unidade clivável fornece um sítio reativo que quando atuado enzimaticamente ou não resulta enzimaticamente na quebra de uma ligação covalente dentro do conector secundário para iniciar a liberação de um fármaco NAMPT quaternizado (D^+) como um composto de NAMPTi. Em algumas modalidades, a reatividade a esse sítio é maior dentro ou ao redor de uma célula hiperproliferativa ou de uma célula imune hiperestimulada, que são células anormais exemplificativos, em comparação a uma célula normal, de modo que a ação nesse sítio resulte em exposição preferencial ao célula anormal do composto de NAMPTi na liberação D^+ como aquele composto a partir de um de uma porção de conector de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco. Em algumas dessas

modalidades, uma Unidade Clivável contém um sítio reativo clivável por uma enzima cuja atividade ou abundância é maior dentro ou ao redor da célula hiperproliferativa, estimulante do sistema imunológico ou outra célula anormal ou indesejada em comparação a células normais ou cuja atividade ou abundância é maior a proximidade de células normais que estão distantes do sítio das células anormais ou indesejadas. Em modalidades preferenciais, W ou W' fornece um substrato enzimático, em que W está na forma de uma unidade clivável de peptídeo e W' é uma quantidade de carboidrato ligada glicosídica nos casos em que W é colocado por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W'), em que Y é uma Unidade Espaçadora de Autoimolação. Em algumas dessas modalidades, W ou W' é mais provável operado enzimaticamente após a internalização celular de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco em uma célula anormal direcionada. É mais provável que essa internalização ocorra nessas células em comparação às células normais devido à maior apresentação da porção alvo reconhecida pela porção alvo (ou seja, a Unidade de Ligante) dos compostos de Conjugado Ligante-Fármaco na membrana celular das células anormais direcionadas. Portanto, é mais provável que as células-alvo sejam expostas intracelularmente a um composto de NAMPTi liberado do composto de Conjugado Ligante-Fármaco na liberação de suas Unidades de Fármaco de NAMPT quaternizada. A Unidade Clivável em algumas modalidades compreende um ou vários sítios suscetíveis à clivagem sob condições do sítio-alvo ou dentro das células-alvo, e em outras modalidades tem apenas um desses locais.

[00346] Uma Unidade Clivável de Peptídeo é um substrato para uma protease, preferencialmente uma protease reguladora, e W' é um substrato para uma glicosidase, em que a protease ou glicosidase está localizada intracelularmente nas células-alvo (isto é, o sítio reativo de W ou W' é um ligação peptídica ou ligação glicosídica, respectivamente, cliváveis pela protease ou glicosidase). Nessas modalidades, a ligação peptídica ou

glicosídica de W/W' tem capacidade para clivagem seletiva por uma protease reguladora intracelular ou glicosidase em comparação a proteases séricas ou glicosidases. Essas proteases reguladoras intracelulares ou glicosidases em modalidades mais preferenciais são mais específicas para as células anormais direcionadas em comparação às células normais distantes do sítio das células anormais. Em outras modalidades, W/W' é um substrato para uma protease ou glicosidase excretada em maiores quantidades pelas células anormais direcionadas em comparação a células normais distantes do sítio das células anormais, de modo que W ou W' seja capaz de clivagem seletiva pela protease excretada ou glicosidase, respectivamente. Em ainda outras modalidades W/W' é um substrato para uma protease ou glicosidase, presente dentro ou preferencialmente excretada por células normais que são peculiares ao ambiente das células anormais em comparação a outras células normais na periferia.

[00347] Em outras modalidades, um composto de Conjugado Ligante-Fármaco é preferencialmente internalizado em células normais direcionadas que são peculiares ao ambiente de células anormais em comparação a células normais na periferia, de modo que a ação enzimática W/W' do composto conjugado libere uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi, expondo preferencialmente as células anormais próximas a esse composto de NAMPTi.

[00348] Em qualquer uma dessas modalidades, W ou W' em um ligante de fármaco ou uma porção de conector de fármaco quaternizado de um composto Conjugado Ligante-Fármaco é ligado covalentemente a uma Unidade Espaçadora (Y) que é composta ou consiste em uma porção de autoimolação de modo que ação enzimática W ou W' desencadeie a autodestruição dessa Unidade dentro de $Y\text{-}D^+$ de $\text{-}W\text{-}Y\text{-}D^+$ ou $\text{–}Y(W')\text{-}D^+$, dessa porção de conector de fármaco quaternizado do ligante de fármaco ou de um ligante de fármaco conjugadas para liberar D^+ como um composto de

NAMPTi no qual o átomo de nitrogênio estrutural da heterociclila ou heteroarila da unidade principal NMAPT quaternizada não é mais quaternizado, em que W representa uma unidade clivável de peptídeos e –Y(W')- é uma Unidade de Glicoronídeo que substitui W.

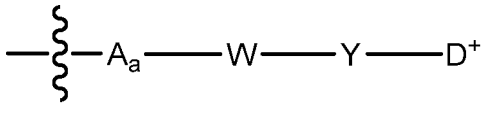
[00349] A enzima protease ou glicosidase necessária para o processamento da Unidade de Conector para liberar D^+ como um composto de NAMPTi não precisa ser produzida preferencialmente por células anormais direcionadas em comparação a células normais, desde que a enzima de processamento não seja excretada pelas células normais para um entalhe que causaria indesejáveis efeitos colaterais da liberação prematura do fármaco ou da substância. Em outros casos, a protease ou enzima glicosidase necessária pode ser excretada, mas para evitar a liberação prematura indesejada da Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada, é preferencial que a enzima de processamento seja excretada próxima às células anormais e permaneça localizada naquele ambiente, seja produzido por células anormais ou células normais próximas em resposta ao ambiente anormal causado pelas células anormais. Nesse sentido, W como uma Unidade Clivável de Peptídeo ou W' de uma Unidade de Glicoronídeo na qual W é substituído por –Y (W')- é selecionado para ser atuado preferencialmente por uma protease ou glicosidase em ou dentro do ambiente de células anormais em contrapartida a enzimas que circulam livremente. Nesses casos, é menos provável que um composto de Conjugado Ligante-Fármaco libere sua unidade de fármaco de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi na vizinhança de células normais não intencionais, nem seria internalizado em células normais que produzem intracelularmente, mas não excretam a enzima destinada a ação sobre o composto do Conjugado Ligante-Fármaco, uma vez que essas células têm menos probabilidade de exibir uma porção direcionada necessária para a entrada pelo composto do Conjugado Ligante-Fármaco.

[00350] Em algumas modalidades, W como uma unidade clivável de

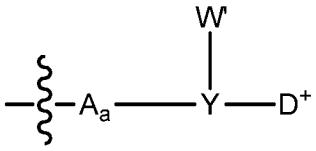
peptídeo é compreendido de um aminoácido ou é composto ou consiste em uma ou mais sequências de aminoácidos que fornecem um substrato para uma protease presente em células anormais ou uma protease localizada no ambiente das células anormais. Desse modo, uma unidade clivável de peptídeo pode ser composta ou consistir em um dipeptídeo, tripeptídeo, tetrapeptídeo, pentapeptídeo, hexapeptídeo, heptapeptídeo, octapeptídeo, nonapeptídeo, decapeptídeo, undecapeptídeo ou dodecapeptídeo, incorporado em uma Unidade de Conector por meio de uma ligação amida a uma ligação de autoimolação de um Y de autoimolação em que essa porção é uma sequência de reconhecimento para essa protease. Em outros aspectos, W' em uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula -Y (W')- substituindo W, em que W' é uma porção de carboidrato (Su) que tem uma ligação glicosídica a um heteroátomo opcionalmente substituído (E'), no qual o heteroátomo pode ser opcionalmente substituído, quando permitido, conforme descrito no presente documento, fixado a uma porção de autoimolação da Unidade Espaçadora de autoimolação (Y) do glicuronídeo que é clivável por uma glicosidase preferencialmente produzida por células anormais ou em células normais próximas, peculiares ao ambiente do células anormais ou encontradas dentro dessas células às quais um Conjugado Ligante-Fármaco que tem essa Unidade Espaçadora de autoimolação e uma porção de carboidratos, tem entrada seletiva devido à maior presença da porção direcionada nas células-alvo em comparação às células normais não intencionais.

1.3.4 UNIDADES ESPAÇADORAS

[00351] Um conector secundário (L_O) quando ligado a uma Unidade de Fármaco de NAMPT (D^+) quaternizado em uma Unidade de Conector conectada a apenas uma dessas Unidades de fármaco e com uma Unidade Espaçadora de autoimolação relacionada ao PAB ou ao PAB é representado pela estrutura de s1 ou s2 :



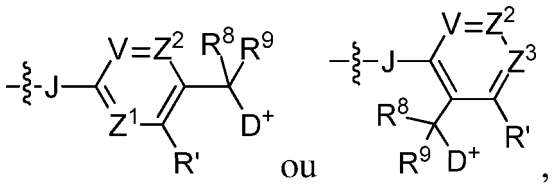
(s1)



(s2)

em que na estrutura s1 W é uma unidade clivável de peptídeo, Y é a Unidade Espaçadora de autoimolação do tipo PAB ou PAB e em que uma ligação peptídica da unidade clivável de peptídeo, preferencialmente, entre W e Y, é clivável por uma protease para iniciar a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi e em que a estrutura s2 está relacionada à estrutura s1 substituindo W-Y por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')-, em que Y é a Unidade Espaçadora do tipo PAB ou PAB e W' é um carboidrato ligado a glicosídeo em que a ligação glicosídica entre W' e Y é clivável por uma glicosidase para iniciar a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi, e em que na fórmula A é uma primeira unidade extensora opcional e o subscrito a é 0 ou 1 indicando a ausência ou presença de A , respectivamente.

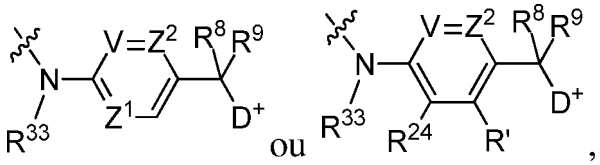
[00352] As porções de autoimolação de PAB ou relacionadas a PAB exemplificativos, quando presentes em um conector secundário ligado a $–D^+$, têm um arileno central ou heteroarileno substituído por um grupo doador de elétrons mascarados (EDG) e um carbono benzílico ligado diretamente a D^+, em que o EDG mascarado e o benzílico substituintes de carbono são orto entre si (isto é, padrão de substituição 1,2 ou 1,4). Estruturas exemplificativos, porém sem limitação, de Unidades Espaçadoras de autoimolação que têm uma porção de autoimolação relacionada ao PAB ou ao PAB ligada diretamente a D^+ e a uma Unidade Clivável de peptídeo na qual o (hetero)arileno central tem o 1,2 ou o padrão de substituição 1,4 que permite que a fragmentação 1,4 ou 1,6 libere D^+ como um composto de NAMPTi é representado por:



em que a linha ondulada a J indica o sítio de ligação covalente a uma Unidade Clivável de peptídeo através de J ou através de um grupo funcional que compreende J, em que J é um heteroátomo, opcionalmente substituído quando permitido, conforme descrito no presente documento (como em certas porções de -NH- opcionalmente substituídas), D^+ é uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada e em que V, Z^1, Z^2, Z^3 são independentemente =N ou =C(R^{24})-, em que cada R^{24} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{12} alquila, C_2 -C_{12} alquenila, C_2-C_{12} alquinila, C_6-C_{24} arila, (C_6-C_{24} aril)-C_1-C_{12} alquila-, C_5-C_{24} heteroarila e (C_5-C_{24} heteroaril)-C_1-C_{12} alquil-, opcionalmente substituídos, halogênio e outros grupos de retirada de elétrons e grupos de doação de elétrons; R' é hidrogênio ou C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila, C_2-C_{12} alquinila, C_6-C_{24} arila, (C_6-C_{24} aril)-C_1-C_{12} alquil-, C_5-C_{24} heteroarila ou C_5-C_{24} heteroaril)- C_1-C_{12} alquila, opcionalmente substituídos, um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons; e R^8 e R^9 são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila, C_2-C_{12} alquinila, C_6-C_{24} arila e C_5-C_{24} heteroarila, C_5-C_{24} heteroarila, opcionalmente substituído, ou ambos R^8 e R^9 junto do átomo de carbono ao qual estão ligados definem um carbociclo C_3-C_{20} opcionalmente substituído. Em modalidades preferenciais, um ou mais dentre V, Z^1/Z^3, Z^2 é =CH- e qualquer restante é –N= ou =C(R^{24})-, em que R^{24} é diferente de hidrogênio. Em outras modalidades preferenciais R' é hidrogênio ou um grupo doador de elétrons, incluindo C_1-C_6 alcóxi, como –OCH_3 e –OCH_2CH_3, ou um dentre R^8, R^9 é hidrogênio e o outro é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila. Em modalidades mais preferenciais, dois ou mais de V, Z^1/Z^3 e Z^2 são =CH- e qualquer restante é -N= ou =C(R^{24})-, em que R^{24} é diferente de

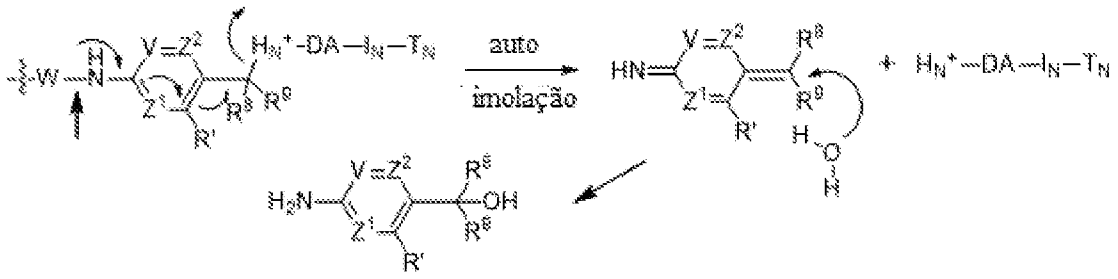
hidrogênio. Em qualquer uma dessas modalidades preferenciais, mais preferenciais são aquelas em que R^8, R^9 e R' são cada um hidrogênio.

[00353] Em algumas modalidades, uma Unidade Espaçadora de autoimolação que tem uma porção de PAB ou do tipo PAB ligada a D^+ em uma Unidade de Ligante compreendida de uma unidade clivável de peptídeo tem a estrutura de:

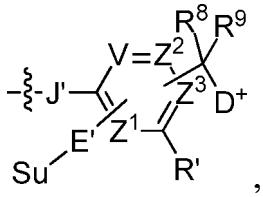


em que a linha ondulada adjacente ao átomo de nitrogênio indica o sítio de ligação covalente a W, em que essa ligação a W é clivável por uma protease e R33 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, de modo que –N (R33) é um exemplo heteroátomo opcionalmente substituído que é adequadamente substituído, preferencialmente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, mais preferencialmente hidrogênio, -CH_3 ou –CH_2CH_3. Em modalidades mais preferenciais, R33 é hidrogênio, de modo que o átomo de nitrogênio seja um heteroátomo não substituído da forma –NH-, e V, Z^1 e Z^2 são cada =CH- e R^{24} e R' são hidrogênio ou um de V, Z^1 e Z^2 é =N- ou =C(R^{24})-, em que R^{24} é um grupo doador de elétrons ou um grupo doador de elétrons ou cada um de V, Z^1 e Z^2 é = CH- e R^{24} ou R' é um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons. Os grupos doadores de elétrons R^{24} e R' preferenciais são C_1-C_6 alcóxi opcionalmente substituído, mais preferencialmente, -OCH_3 ou –OCH_2CH_3. Em modalidades mais preferenciais, cada um de V, Z^1 e Z^2 é =CH- e R^{24} e R' são cada um hidrogênio

[00354] Sem se ater a qualquer teoria, o mecanismo de autoimolação de Y no qual R33 é –H é ilustrado para os Conjugados Ligante-Fármaco e Conjuntos de Ligantes de Fármacos que têm uma Unidade Clivável de Peptídeos como:



[00355] Em algumas modalidades, –Y(W')- D^+, como mostrado na estrutura s2 na qual uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y (W')-, tem a estrutura de:

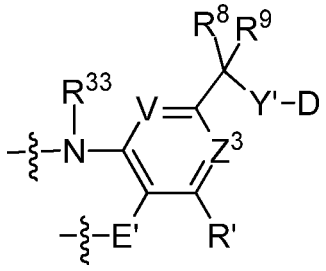


,

em que J' é um heteroátomo opcionalmente substituído, quando permitido conforme descrito no presente documento, incluindo O, S e opcionalmente substituído -NH-, e a linha ondulada para J' indica o sítio de ligação covalente estável (ou seja, não é processado enzimaticamente ou é estável em o sítio alvo) para L_R, que é, de preferência, L_{SS} ou L_S, ou o restante do conector secundário através do dito heteroátomo ou um grupo funcional compreendido de esse heteroátomo; E ', selecionado independentemente de J', é uma porção doadora de elétrons como –O-, –S- ou -N (R33)-, em que R33 é como definido acima, em que a capacidade de doação de elétrons de E' é atenuada por sua ligação à porção de carboidrato (Su) de W', em que W' é –E'-Su, em que Su ligado a E' fornece um sítio de clivagem para uma glicosidase e E' e o carbono benzílico de $–C(R^8)(R^9)-D^+$ estão ligados ao (hetero)arileno central nas posições definidas por V, Z^1, Z^2 ou Z^3, exigindo que pelo menos dois de V, Z^1, Z^2, Z^3 sejam $=C(R^{24})-$ em qual substituinte R^{24} é a porção $–C(R^8)(R^9)-D^+$ e o outro é W', de modo que W' e a porção $–C(R^8)(R^9)-D^+$ estejam em 1,2 ou 1, 4, de modo a permitir que a fragmentação 1,4 ou 1,6 na clivagem libere D^+ como um composto de NAMPTi; e os demais grupos variáveis são como definidos anteriormente para PAB ou Unidades Espaçadoras de autoimolação relacionadas a PAB que estão ligadas

a uma Unidade Clivável de Peptídeo. Em modalidades preferenciais, J' é –O-, -N (R33)- em que R33 é preferencialmente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, em que a ligação a J' e o restante da porção de conector de fármaco quaternizado não se destina a ser clivável. Em outras modalidades preferenciais, um ou ambos os demais grupos variáveis V, Z^1, Z^2, Z^3 não ligados a W' e –$C(R^8)(R^9)$-D^+ são = CH-. Ainda em outras modalidades preferenciais, R' é hidrogênio ou um grupo de retirada de elétrons, incluindo $–NO_2$, ou um dentre R^8, R^9 é hidrogênio e o outro é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila. Em modalidades mais preferenciais, ambos os grupos variáveis restantes de V, Z^1, Z^2, Z^3 são = CH-.

[00356] Em algumas modalidades, para uma porção ligante-D^+ secundária da estrutura s2, uma Unidade Espaçadora de autoimolação que tem uma porção de PAB ou tipo PAB ligada a D^+ tem a estrutura de:



,

em que os grupos variáveis são como definidos anteriormente. Em modalidades preferenciais, ambos V, Z^3 são =CH-. Em outras modalidades preferenciais, R33 é hidrogénio. Ainda em outras modalidades mais preferenciais, R^8 e R^9 são cada um hidrogênio e R' é hidrogênio.

[00357] O (hetero)arileno central de uma porção de autoimolação pode ser ainda mais substituído para afetar a cinética da eliminação de 1,2 ou 1,4 a fim de modular a liberação de D^+, para melhorar as propriedades físico-químicas do Ligante. O conjugado (por exemplo, reduz a hidrofobicidade) no qual é incorporado e/ou aumenta a sensibilidade da ligação à protease ou à clivagem da glicosidase. Por exemplo, quando E' de W' é um átomo de oxigênio de uma ligação glicosídica dentro de uma Unidade de Glicoronídeo que, por definição, é clivável por uma glicosidase para aumentar a

sensibilidade à clivagem da glicosidase R' pode ser um grupo de retirada de elétrons destinado a aumentar a sensibilidade à clivagem da glicosidase

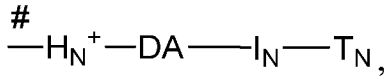
[00358] Os exemplos não limitativos de estruturas de autoimolação são fornecidos por Alouane et al. "Self-immolative spacers: Kinetic aspects, structure-property relationships, and applications" Angew. Chem. Int. Ed. (2015): 54: 7.492 a 7.509; Blencowe et al. "Self-immolative linkers in polymeric delivery systems" Polym. Chem. (2011) 2: 7.73 a 7.90; Greenwald et al. "Drug delivery systems employing 1,4- ou 1,6-elimination: poly(ethylene glycol) prodrugs of amine-containing compounds" J. Med. Chem. (1999) 42: 3.657 a 3.667; e na Patente nº U.S. 7.091.186; 7.754.681; 7.553.816; e 7.989.434, todos os quais são incorporados a título de referência no presente documento na sua totalidade com as estruturas e grupos variáveis fornecidos no presente documento especificamente incorporados a título de referência.

1.4 UNIDADES DE FÁRMACO DE NAMPT QUATERNIZADA

[00359] Uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada (D^+) é ligada covalentemente ao L_O de uma Unidade de Ligante de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da Fórmula 1, Fórmula 1a ou Fórmula 1b no qual o subscrito p é substituído por p' ou a Unidade de Ligante de um composto de Conector de Fármaco de Fórmula I ou Fórmula Ia, de preferência através de sua Unidade Frontal quaternizada de NAMPT (H_N^+), após a liberação do composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou do Conector de Fármaco, essa unidade se torna uma Unidade Frontal de NAMPT (H_N) de um composto de NAMPTi capaz de interagir enzimaticamente homodímero de NAMPT competente em seu sítio de ligação à nicotinamida. Essa liberação ocorre após o processamento enzimático em um conector secundário (L_O) da Unidade de Conector do composto de Conjugado ou composto de Conector de Fármaco. Na Fórmula 1a e na Fórmula Ia, W é uma Unidade de Clivagem de Peptídeos, que tem capacidade para ser processada por uma protease,

preferencialmente por clivagem de uma ligação peptídica a Y, em que Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação e na Fórmula 1b e Fórmula Ib, W é substituído por –Y(W'), que é uma Unidade de Glicoronídeo, em que Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação e W' é fixado a essa Unidade Espaçadora por meio de uma ligação glicosídica capaz de clivar por uma glicosidase.

[00360] Em modalidades preferenciais, uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada tem a fórmula geral de:



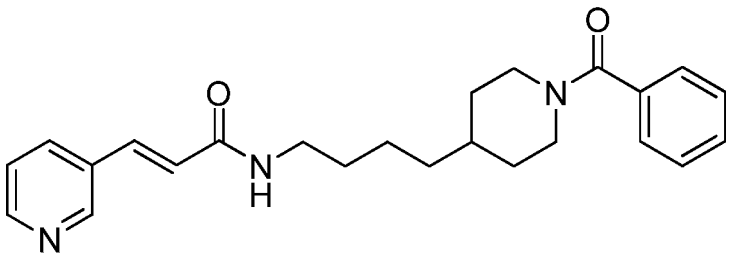
[00361] Na forma de sal adequada, de preferência, uma que seja farmaceuticamente aceitável, em que o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente ao L_O através de um nitrogênio quaternizado de H_N^+ na Fórmula 1, Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula I ou Fórmula Ia; a H_N^+ é uma Unidade Frontal da NAMPT quaternizada, a DA é uma unidade de doador-aceitador da NAMPT, a I_N é uma unidade de interconexão da NAMPT e a T_N é uma Unidade Traseira da NAMPT.

[00362] Nessas modalidades, a H_N^+ incorpora ou corresponde à H_N de um composto de NAMPTi ou derivado do mesmo e é formalmente derivada da quaternização de H_N por meio de ligação ao L_O através de um átomo de nitrogênio estrutural de uma heteroarila que compreende H_N na qual a aromaticidade da heteroarila é mantida ou interrompida dentro da H_N^+. Essa quaternização formal não se limita à identidade da Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada, uma vez que não interfere na maneira de preparação de tais compostos, pois o restante da Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada pode ser construído subsequentemente à ligação covalente de H_N ou H_N- DA para fornecer -H_N^+ ou -H_N^+-DA. Além disso, o nitrogênio quaternizado pode ser o precursor da H_N^+, como por exemplo, quando a H_N^+ é compreendida de um sistema de anel heterocíclico parcialmente insaturado com um átomo de nitrogênio estrutural que é quaternizado, que é então

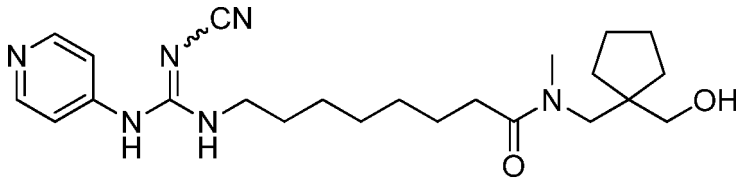
totalmente aromatizado.

[00363] Em uma modalidade, o início da liberação de D^+ como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que H_N é uma Unidade Frontal de NAMPT e os outros grupos variáveis são os descritos para as Unidades de Fármaco NAMPT quaternizados, ocorre a partir da clivagem por protease de um Unidade de clivagem de peptídeos em um conector secundário da Unidade de Ligante. Em outra modalidade, o início da liberação de D^+ ocorre com a clivagem de glicosidase de uma Unidade de Glicoronídeo no conector secundário para fornecer um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N. Em modalidades preferenciais, a ligação covalente de W-D^+ na qual W é uma unidade clivável peptídica é clivada pela protease. Em outra modalidade, o início da liberação de D^+ como um composto de NAMPTi ocorre a partir da clivagem da glicosidase de uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')-, que substitui W na fórmula 1, fórmula 1a, fórmula 1b, fórmula I ou fórmula Ia em qual Y é uma unidade de autoimolação. Em qualquer uma das modalidades em que H_N^+ é compreendido de um sistema de anel heterocíclico parcialmente insaturado, a liberação de D^+ resulta em um composto de NAMPTi, de modo que o sistema de anel heterocíclico seja convertido em um sistema de anel heteroaromático que compreende H_N.

[00364] Os compostos de NAMPTi particularmente preferenciais, fornecidos por combinações de Unidade Frontal de NAMPT (H_N), Doadora-Aceitadora de NAMPT (DA), de Interconexão de NAMPT (I_N) e Traseira de NAMPT (T_N) têm as estruturas de:



,



e sal do mesmo, incluindo, porém sem limitação, sais farmaceuticamente aceitáveis.

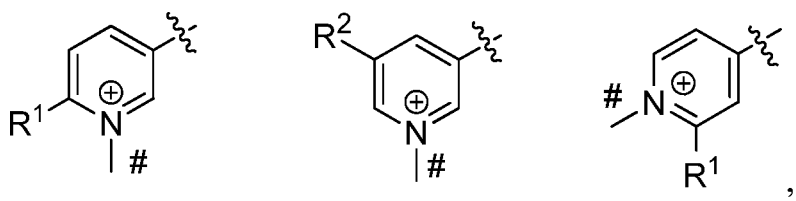
1.4.1 UNIDADE FRONTAL DE NAMPT QUATERNIZADA

[00365] Uma unidade quaternizada da NAMPT (H_N^+) é um componente de uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizado da fórmula -H_N^+-DA-I_N-T_N, na qual o H_N^+ está ligado covalentemente ou incorpora no todo ou em parte, completa ou parcialmente, Unidade de Doador-Aceitador de NAMPT de D^+ e tem capacidade para interagir com o sítio de ligação da NAMPT normalmente ocupado pela porção de piridina da nicotinamida antes de sua conversão enzimática em mononucleotídeo de nicotinamida (NMN) após a liberação como H_N em um composto de NAMPTi da fórmula H_N-DA-I_N-T_N. Em algumas modalidades, a Unidade Frontal de NAMPT (H_N^+) quaternizada ou uma unidade H_N^+-DA na qual H_N^+ incorpora a Unidade de DA pelo menos em parte, é uma C_5-C_{24} heteroarila ou C_8-C_{24} heterociclila parcialmente insaturada ou parcialmente aromática, opcionalmente substituída, qualquer um dos quais é compreendido de um sistema de anel heterocíclico ou heteroaromático parcialmente insaturado, que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído. Nas modalidades em que a Unidade H_N^+ incorpora a Unidade de DA, pelo menos em parte, essa incorporação assume preferencialmente a forma de um sistema de anel aromático ou não aromático de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído, no qual a Unidade de DA ligada a H_N^+ através um esqueleto de carbono de um sistema de anel heteroaromático de nitrogênio com 6 membros opcionalmente substituído que compreende H_N^+ é ciclizado formalmente para esse sistema de anel da maneira no presente documento descrita, de modo a definir uma porção de H_N^+-DA com uma porção parcialmente insaturada,

parcialmente aromática ou totalmente aromática 6, Sistema de anel fundido de 5 ou 6,6.

[00366] Em modalidades preferenciais, H_N^+ é aquela de um mimético de piridina no qual um átomo de nitrogênio estrutural do mimético é quaternizado por L_O de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou composto de Conector de Fármaco, em que a C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída ou C_8-C_{24} heterociclila parcialmente aromático do mimético da piridina antes da quaternização tem um pKa entre cerca de -2 e cerca de 7, sem outros átomos de nitrogênio estrutural com um pKa maior que 7 e, portanto, é fracamente básico ou permanece essencialmente sem carga sob condições fisiológicas normais e tem capacidade para interagir com o sítio de ligação à nicotinamida do dímero NAMPT enzimaticamente competente por uma ou mais interações engatadas pela umidade piridina da nicotinamida quando D^+ é liberado como um composto de NAMPTi, de modo que o H_N^+ é convertido em H_N.

[00367] Em algumas modalidades preferenciais, um mimético de piridina é compreendido de um sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio opcionalmente substituído por 6 membros, um átomo de nitrogênio estrutural que é quaternizado para fornecer H_N^+ e é mais preferencialmente piridin-3-ila ou piridin-4-ila, opcionalmente substituído e/ou opcionalmente fundido a um heterociclo C_5 ou C_6 opcionalmente substituído, quando apropriado, em que a porção piridinila é ligada por um átomo de carbono aromático à Unidade de Aceitador-Doador (DA). Por conseguinte, a H_N^+ mais preferencial a partir de miméticos de piridina quaternizada são aqueles com uma das estruturas de:



,

ou um sal da mesma, preferencialmente um sal

farmaceuticamente aceitável, em que R1 é hidrogênio, um grupo doador de elétrons ou um grupo de retirada de elétrons, preferencialmente hidrogênio, -NH_2 ou cloro; R2 é halogênio, de preferência flúor; o sinal de cerquilha indica o sítio de ligação de OA de um composto de Conector de Fármaco ou de um componente ligante de fármaco quaternizado de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao DA e um átomo de carbono aromático adjacente ao mesmo é o sítio da ciclização opcional formal por DA para fornecer H_N^+-DA no qual o H_N^+ incorpora pelo menos parte do DA.

[00368] Em outras modalidades preferenciais, um mimético de piridina é compreendido de um sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio opcionalmente substituído por fundido 5,6, um átomo de nitrogênio estrutural que é quaternizado para fornecer H_N^+.

[00369] Em algumas modalidades mais preferenciais, o DA é ligado covalentemente ao H_N^+, em que essa Unidade é um mimético de piridina quaternizado composto de um sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros opcionalmente substituído, em que essa ligação a um átomo de carbono aromático estrutural desse sistema de anel ocorre sem ciclização de volta à H_N^+.

[00370] Em outras modalidades mais preferenciais, a DA é ciclizada formalmente, pelo menos em parte, de volta a um mimético de piridina quaternizado com um sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros opcionalmente substituído em um carbono aromático estrutural adjacente desse sistema de anel para formar uma porção H_N^+-DA em que DA é pelo menos parcialmente incorporada à H_N^+. Em algumas dessas modalidades preferenciais, a ciclização formal ocorre através de um heteroátomo de DA ou através de um heteroátomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, opcionalmente substituído, introduzido entre H_N^+ e DA, que em ambos os casos incorpora pelo menos parte da Unidade Doadora de

Aceitadora (DA) na H_N^+ sob a forma de um sistema de anel aromático de 5 membros, de modo a definir uma unidade de H_N^+-DA com um sistema de anel fundido com 6,5 totalmente aromático ou parcialmente aromático.

[00371] Em outras modalidades preferenciais nas quais DA é ciclizada formalmente, pelo menos em parte, de volta ao mimético de piridina quaternizado em um carbono aromático estrutural adjacente para formar uma porção de H_N^+-DA na qual H_N^+ incorpora pelo menos em parte a DA, DA ciclizada ao carbono estrutural adjacente átomo através de um metileno opcionalmente substituído, introduzido entre H_N^+ e DA na forma de um anel de 5 membros não aromático, de modo a definir uma porção de H_N^+-DA com um sistema de anel fundido 6,5 parcialmente aromático. Essas modalidades que definem as porções de H_N^+-DA são denominadas algumas vezes coletivamente de porções de nicotinamida quaternizadas e resultam em uma nicotinamida quaternizada parcialmente insaturada ou parcialmente ou totalmente aromática mimética quando D^+ com essa porosidade H_N^+-DA é liberada como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA- I_N-T_N.

[00372] Em qualquer uma das modalidades mencionadas acima, mais preferencialmente, a H_N como um mimético de piridina ou a H_N-DA como um mimético de nicotinamida corresponde a ou é incorporada a uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como H_N^+ e H_N^+-DA, respectivamente, e tem capacidade para liberação de D^+ como um composto de NAMPTi a partir de um composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco quaternizado de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco, para interagir com Phe 193 em um monômero de NAMPT e/ou Tyr 18' do outro monômero quando esses monômeros formam um homodímero de NAMPT competente enzimaticamente e em que cada monômero de NAMPT tem a sequência de aminoácidos da Sequência de Referência NCBI NP_005737.1. Sem se ater a nenhuma teoria, essas interações podem ocorrer por um empilhamento de π-π com uma ou ambas as cadeias laterais

aromáticas desses dois resíduos de aminoácidos.

1.4.2 UNIDADE DE DOADOR-ACEITADOR DE NAMPT

[00373] Uma Unidade de Doador-Aceitador (DA) de NAMPT é um componente de um composto de NAMPTi ou de uma Unidade de Fármacos de NAMPT quaternizada que está ligada a ou é incorporada pelo menos em parte à Unidade Frontal de NAMPT (H_N) como uma Unidade H_N-DA Unidade quaternizada NAMPT (H_N^+) e também está ligada à Unidade de interconexão (I_N) de NAMPT desse composto ou unidade quaternizada. Uma Unidade de Doador-Aceitador (DA) é compreendida de um grupo funcional e doador ou aceitador de ligação de hidrogênio, em que um heteroátomo desse grupo funcional está ligado a H_N/H_N^+, ou a DA é uma unidade orgânica composta desse grupo funcional em que um átomo de carbono dessa porção orgânica está ligado a H_N/H_N^+, que em algumas modalidades é o átomo de carbono ao qual o grupo funcional de doador ou aceitador da ligação de hidrogênio está conectado, em que em algumas modalidades a ligação do heteroátomo do grupo funcional ou átomo de carbono da porção orgânica de DA é a um átomo estrutural de carbono na posição 2 ou 3 de um sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 5 membros de H_N/H_N^+.

[00374] Em outras modalidades, a ligação do heteroátomo do grupo funcional ou do átomo de carbono da porção orgânica de DA está na posição 3 ou 4 do sistema de anéis heteroaromáticos que contêm nitrogênio com 6 membros que contém H_N ou o heterocíclico parcialmente insaturado que contém sistema de anel heterocíclico parcialmente insaturado que contém nitrogênio com 6 membros de H_N^+ com ciclização opcional da Unidade de DA formalmente de volta para um átomo de carbono estrutural adjacente de um sistema de anéis que contém nitrogênio através de um heteroátomo de DA ou através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído ou um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre aromático opcionalmente substituído que resulta em uma porção de H_N-DA com um sistema de anel

fundido opcionalmente substituído, parcialmente aromático ou totalmente aromático ou uma porção de H_N^+-DA com um sistema de anel parcialmente insaturado, parcialmente aromático ou totalmente aromático opcionalmente substituído.

[00375] Em qualquer modalidade, a dita ligação de DA está em relação a um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel aromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros da H_N ou o sistema de anel heterocíclico parcialmente ou completamente insaturado da H_N^+ e em que a dita ciclização opcional formal para o átomo de carbono estrutural adjacente do sistema de anel heteroaromático ou heterocíclico que contém nitrogênio retém substancialmente a capacidade de ligação de hidrogênio do grupo funcional de doador ou aceitador da DA antes da ciclização formal.

[00376] Em modalidades preferenciais, o H_N é um mimético de pirimidina, de modo que a quantidade de H_N-DA com ou sem ciclização formal do DA de volta ao mimético de piridina seja um mimético de nicotinamida. Nas modalidades em que a DA é ciclizada formalmente, pelo menos em parte, de volta para a porção de piridina, esta faz isso para formar um sistema de anel fundido parcialmente aromático ou totalmente aromático 6,5 ou 6,6, que incorpora pelo menos em parte a Unidade de DA. Assim, em modalidades preferenciais de H_N^+ e H_N^+-DA-, uma piridina ou nicotinamida mimetizada quaternizada sem ciclização formal de DA é uma heteroarila com 5 ou 6 membros na qual um átomo de nitrogênio estrutural é quaternizado e ao qual DA está ligado. Nas modalidades em que DA é ciclizada formalmente, pelo menos em parte, de volta a H_N^+, H_N^+-DA- é Uma heterociclila parcialmente insaturado ou parcialmente aromático com um sistema de anel fundido 6,5- ou 6,6 no qual um átomo de nitrogênio estrutural de seu sistema de anel aromático ou insaturado parcialmente de 6 membros é quaternizado e que incorpora pelo menos em parte a Unidade de DA ou é uma heteroarila com 6,5 fusões no qual um átomo de nitrogênio estrutural do

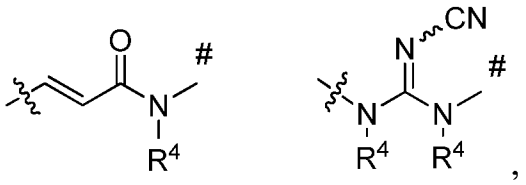
sistema de anel aromático de 6 membros é quaternizado e que incorpore pelo menos em parte a Unidade de DA.

[00377] Em outras modalidades preferenciais, o DA é compreendido de um grupo funcional amida opcionalmente substituído, que é o grupo funcional de doador ou aceitador de ligação de hidrogênio do DA e tem capacidade para interagir no sítio de ligação à nicotinamida com uma ou mais das mesmas interações que a amida grupo funcional da nicotinamida. O DA em uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada em algumas modalidades é, portanto, capaz de interagir com Ser 275 de um monômero de NAMPT de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente quando liberado de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou composto de Conector de Fármaco, em que cada monômero de NAMPT tem a sequência de aminoácidos da sequência de referência NCBI NP_005737.1. Em algumas dessas modalidades, o grupo funcional amida de DA tem capacidade para interagir com Ser 275 na cadeia lateral hidroxila desse resíduo de aminoácido através da ligação de hidrogênio e/ou também tem capacidade para interagir com um ou mais resíduos de aminoácidos selecionados dentre o grupo compreendido de Asp 219, Ser 241 e Val 242, diretamente por ligação de hidrogênio ou indiretamente por meio de redes de ligação de hidrogênio, envolvendo a intermediação de moléculas de água.

[00378] Em modalidades mais preferenciais, DA é uma Unidade de Aceitador-Doador de acrilamida caracterizada por um grupo funcional amida opcionalmente substituído, que serve como doador ou aceitador de ligação de hidrogênio e um C_2-C_{20} alquenileno opcionalmente substituído e no qual um dos carbonos sp^2 do alquenileno está ligado ao carbono carbonila do grupo funcional amida cujo átomo de nitrogênio é o sítio de ligação à Unidade de Interconexão de NAMPT (I_N) e no qual outro carbono sp^2 do alquenileno não ligado ao grupo funcional amida é o sítio de ligação covalente dessa Unidade de DA ao sistema de anel heteroaromático de nitrogênio com 5 ou 6 membros

opcionalmente substituído de H_N ou ao sistema de anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 ou 6 membros de H_N^+, parcialmente insaturado. Em outras modalidades mais preferenciais, o DA é um bioisóstero dessa Unidade de Aceitador-Doador de acrilamida. Um bioisóstero de acrilamida de uma Unidade de DA de acrilamida é uma unidade orgânica que é estérica e funcionalmente equivalente a esse tipo de Unidade de DA, unindo-se as Unidades H_N/H_N^+ e I_N, retendo-se uma pluralidade de interações atribuíveis ao composto original na interface de um dímero NAMPT enzimaticamente competente.

[00379] As unidades DA de DA de acrilamida e amida bioisóstero DA têm ou são compostas, respectivamente, pelas estruturas de:



,

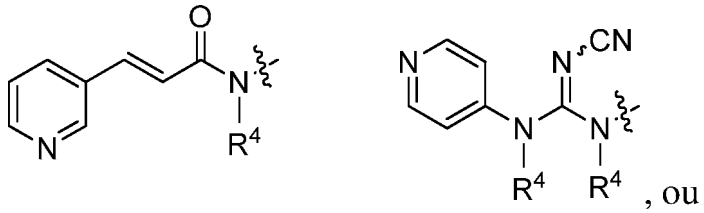
e sais dos mesmos, incluindo, sem limitação, sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente de DA a I_N; a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a H_N/H_N^+ ou o restante de DA, que está ligado a H_N/H_N^+, e o átomo de carbono distal da Unidade de DA de acrilamida é o sítio da dita ciclização opcional formal a H_N/H_N^+; e cada R^4 é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, preferencialmente, do grupo que consiste em hidrogênio, metila e etila, mais preferencialmente, cada R^4 é hidrogênio.

[00380] Quando uma Unidade de DA de acrilamida é formalmente ciclizada, pelo menos em parte, de volta a um átomo de carbono estrutural adjacente do sistema de anel heteroaromático opcionalmente substituído que contém nitrogênio de H_N ou quando uma Unidade de DA de acrilamida é formalmente ciclizada, pelo menos em parte, de volta a um carbono estrutural adjacente átomo do sistema de anel heterocíclico ou heteroaromático

parcialmente insaturado que contém nitrogênio opcionalmente substituído de H_N^+, o mesmo realiza isso em modalidades particularmente preferenciais para um sistema de anel heteroaromático de nitrogênio opcionalmente substituído por 6 membros de H_N ou através de um sistema de anel heteroaromático de nitrogênio opcionalmente substituído por 6 membros de H_N ou através de um sistema de anel com nitrogênio opcionalmente substituído por 6 membros que contém sistema de anel heterocíclico ou heteroaromático parcialmente insaturado de H_N^+ através do átomo de carbono sp^2 da porção alquenileno proximal ao grupo funcional amida através de um heteroátomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, opcionalmente substituído, introduzido entre esse átomo de carbono sp^2 proximal e o átomo de carbono adjacente, de modo a definir um sistema de anéis heteroaromáticos de 5 membros fundido ao sistema de anel heteroaromático de 6 membros que contém nitrogênio da H_N ou ao sistema de anel heterocíclico ou heteroaromático parcialmente insaturado e que contém nitrogênio com 6 membros do H_N^+. Quando o sistema heteroaromático de anel que contém nitrogênio opcionalmente substituído por 6 membros é um mimético de piridina e DA ligado a ele é uma Unidade de DA de acrilamida, a unidade H_N-DA na qual DA é opcionalmente ciclizada de volta a H_N da maneira formal descrita às vezes é denominada de mimético da nicotinamida. Quando o sistema de anel heterocíclico ou heteroaromático parcialmente insaturado que contém nitrogênio opcionalmente substituído por 6 membros é o de um mimético de piridina quaternizado e o DA ligado ao mesmo é uma Unidade de DA de acrilamida, a Unidade de H_N^+-DA na qual o DA é opcionalmente ciclizado de volta a H_N^+ da maneira formal então descrita é algumas vezes denominada de mimético quaternizado da nicotinamida. Outras porções H_N-DA ou H_N^+-DA ou miméticos de nicotinamida ou nicotinamida quaternizada têm ou são compreendidos de um grupo funcional amida ou um bioisóstero, conforme descrito acima, com ciclização formal opcional de volta para H_N ou H_N^+ nas

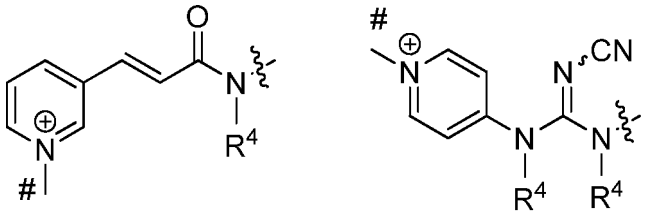
modalidades em que H_N ou H_N^+ anteriormente para essa ciclização formal existe um mimético de piridina ou piridina quaternizada, respectivamente, quando permitido estericamente.

[00381] Porções de H_N-DA particularmente preferenciais ou miméticos de nicotinamida em que a DA não é ciclizada de volta para a H_N têm a estrutura de:



, ou

sais dos mesmos, de preferência, um sal farmaceuticamente aceitável e porções H_N^+-DA particularmente preferenciais ou miméticos de nicotinamida quaternizados nos quais DA não é ciclizado de volta para H_N^+ têm a estrutura de:



na forma de sal, de preferência, na forma de sal farmaceuticamente aceitável,

em que cada R^4 é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, preferencialmente do grupo que consiste em hidrogênio, metila e etila, mais preferencialmente cada R^4 é hidrogênio; a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N; e o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente ao L_O de um composto do Conjugado do fármaco ou de um componente ligante do fármaco de um composto do Conjugado do Ligante.

[00382] Outros miméticos de H_N-DA ou nicotinamida e outros miméticos de H_N^+-DA ou nicotinamida não especificamente enumerados acima, que são formalmente derivados por várias combinações de unidades

H_N/H_N^+ e DA descritas no presente documento com ou sem ciclização formal de DA de volta a H_N/H_N^+ com combinações preferenciais de H_N e DA que tem uma distância entre o nitrogênio fracamente básico ou não carregado que não está ligado ao DA do sistema de anel heteroaromático de nitrogênio com 5 ou 6 membros do H_N e o átomo de DA mais distal desse átomo de nitrogênio em uma faixa de cerca de 7,0 a cerca de 7,3 angstroms, mais preferencialmente de cerca de 7,1 a cerca de 7,2 angstroms, quando o composto de NAMPTi ou derivado do mesmo está em sua conformação minimizada com MM2. Consequentemente, combinações preferenciais de H_N^+ e DA são formalmente deriváveis da quaternização do nitrogênio fracamente básico ou essencialmente não carregado de H_N em H_N-DA ou do mimético da nicotinamida. em outras combinações preferenciais, a distância entre o átomo de H_N/H_N^+ ligado a DA e o átomo da unidade de interligação NAMPT (I_N) à qual a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) está ligada, na medida em que a conformação minimizada está em uma faixa entre cerca de 8,0 angstroms a cerca de 9,5 angstroms, mais preferencialmente de cerca de 8,3 angstroms a cerca de 9,2 angstroms.

1.4.3 UNIDADE DE INTERCONEXÃO DE NAMPT

[00383] Uma Unidade de Interconexão de NAMPT (I_N) é um componente de um composto de NAMPTi ou uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada que interconecta a Unidade de Aceitador-Doador (DA) e Traseira (T_N) da mesma. Em algumas modalidades, a I_N tem capacidade para se envolver em interações de Van der Waals com cadeias laterais de aminoácidos hidrofóbicas que revestem o túnel na região entre as Unidades de DA e Traseira em um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente e permitem que a Unidade Traseira se envolva em uma ou mais dentre as interações mencionadas acima para ancorar o composto de NAMPTi na interface do dímero. Tipicamente, o comprimento da Unidade de Interconexão também é selecionado para permitir a projeção de T_N em direção

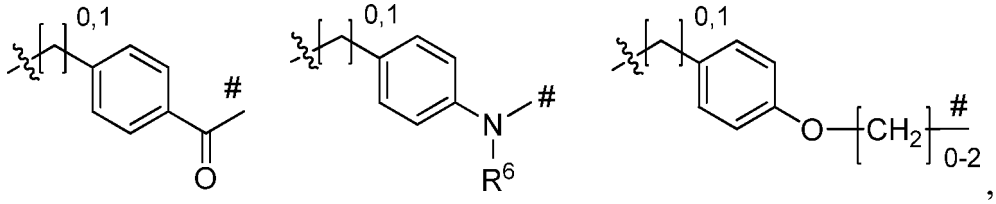
ao espaço acessível ao solvente na ligação de um composto de NAMPTi resultante da liberação de D^+ a partir de um composto de Conector de Fármaco ou Conjugado Ligante-Fármaco. Para esse fim, as modalidades preferenciais de I_N são compostas por um resíduo hidrofóbico selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_8 alquileno opcionalmente substituído, C_6-C_{24} arileno opcionalmente substituído, C_5-C_6 heteroarileno opcionalmente substituído ou uma combinação dos mesmos, na qual o terminal do resíduo hidrofóbico distal ao sítio de ligação ao H_N-DA ou H_N^+-DA é opcionalmente funcionalizado para ligação à Unidade Traseira de NAMPT (T_N) ou I_N é composto de ou contém adicionalmente um C_2-C_{12} heteroalquileno opcionalmente substituído, um C_5 opcionalmente substituído -C_{20} heterociclo ou um -C_6-C_{20}arila-(C_1-C_4)alquila- no qual o terminal de I_N distal ao sítio de ligação do mesmo à H_N-DA ou à H_N^+-DA é opcionalmente funcionalizado para fixação à Unidade Traseira de NAMTP (T_N). Em algumas modalidades não limitativas, a funcionalidade opcional é fornecida por –S (=O) 2-, -C(=O)-, -O- ou – NH- ou –C (=O) NH-, opcionalmente substituído.

[00384] Em combinações preferenciais de H_N/H_N^+, DA e I_N em compostos de NAMPTi e unidades de fármaco NAMPT quaternizadas, I_N ou I_N-T_N do composto de NAMPTi a partir da liberação dessa unidade de fármaco quaternizada a partir de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou composto de Conector de Fármaco tem capacidade para interagir com um ou mais, de preferência, dois ou mais resíduos de aminoácidos de um monômero de NAMPT de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente selecionado a partir do grupo que consiste em Val 242, Ile 309, Ile 351 e His 191 de NAMPT, em que o monômero de NAMPT tem o sequência de aminoácidos da sequência de referência NCBI NP_005737.1.

[00385] Em outras modalidades preferenciais, I_N é uma Unidade de Interconexão, em que a Unidade de Interconexão é ou é compreendida de -X_1-$[C(=O)]_{0,1}$-, –X_1-$S(=O)_{1,2}$-, –X_2-C_6-C_{24} arileno-$[C(=O)]_{0,1}$-, –X_2-C_6-C_{24}

arileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, -X_2-C_6-C_{24} arileno-O-, -X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-$[C(=O)_{0,1}]$-, –X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, -X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-O- ou -X_2-C_3-C_{20} heterociclo-$[C(=O)_{0,1}]$-, em que o arileno, heteroarileno e heterociclo são substituídos opcionalmente, em que X_1 é C_5-C_7 arileno substituído opcionalmente e X_2 está ausente ou é um C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído. Em modalidades mais preferenciais, I_N é -CH_2-(CH_2) 3-7-CH_2-, -CH_2-(CH_2) 3-7-CH_2-O-, -CH_2-(CH_2) 3-7-C(=O)-, -CH_2-(CH_2) 3-7-S(=O) 2- ou -CH_2-(CH_2) 3-7-S(=O)-. Em algumas dessas modalidades, um átomo de carbono de X_1 ou X_2 é o sítio de ciclização opcional de T_N de volta para I_N.

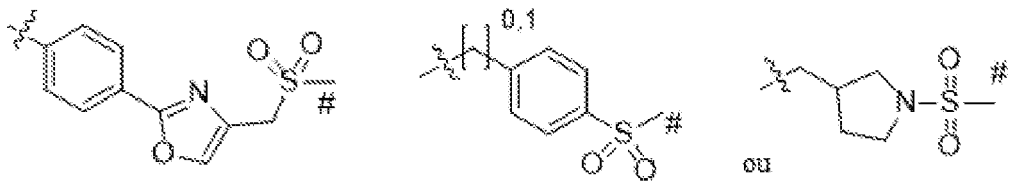
[00386] Em outras modalidades mais preferenciais, I_N tem ou é composto da estrutura de:



,

em que a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a DA ou o restante de I_N, que está ligado ao DA e o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente a T_N; e R^6 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila saturada ou insaturado opcionalmente substituído, preferencialmente, C_1-C_4 alquila, -CH_2CH=C (CH_3) 2 ou –CH_2-C≡CH.

[00387] Em outras modalidades mais preferenciais, I_N tem ou é composto da estrutura de:



1.4.4 UNIDADE TRASEIRA DE NAMPT

[00388] Uma Unidade Traseira de NAMPT (T_N) é um componente de um composto de NAMPTi ou de uma Unidade de Fármaco de NAMPT

quaternizada que está ligada à sua Unidade de Interconexão (I_N). Em algumas modalidades, uma Unidade Traseira de NAMPT (T_N) é compreendida de um resíduo de aminoálcool opcionalmente substituído ou um resíduo de ácido carboxílico-álcool opcionalmente substituído cujo átomo de nitrogênio amino ou carbono carbonila está ligado a I_N ou ao restante de T_N que está ligado I_N.

[00389] Em outras modalidades, T_N é composto de uma porção benzamida opcionalmente substituída, cujo átomo de nitrogênio da amida está ligado a I_N ou o restante de T_N que está ligado a I_N, com ciclização opcional formal desse átomo de volta a I_N ou o restante de T_N em que a dita ciclização está incluída na fórmula de I_N-T_N. Em algumas modalidades, essa ciclização opcional é para um átomo de carbono de X_1 ou X_2 de I_N, conforme definido no presente documento. Em qualquer um dos casos, o anel aromático da porção benzamida é opcionalmente substituído por hidroxila, tiol ou um resíduo amino, de preferência na posição 3 ou 4 em relação ao sítio ao qual o átomo de carbono carbonila de amida da porção benzamida está ligado.

[00390] Em outras modalidades, a T_N é ou é compreendida de uma C_5-C_{24} arila opcionalmente substituída, C_5-C_{24} heteroarila ou uma combinação das mesmas independentemente selecionados na forma de uma biarila, um átomo aromático que está ligado a I_N ou ao restante de T_N que está ligado à I_N, em que o(s) anel(is) aromático(s) é(são) opcionalmente substituído(s) independentemente por um ou substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em resíduos de hidroxila, tiol e amino, opcionalmente substituído e halogênio ou T_N é ou é compreendido de nitrogênio que contém C_5-C_{20} heterociclila da qual um átomo de nitrogênio estrutural está ligado covalentemente à I_N.

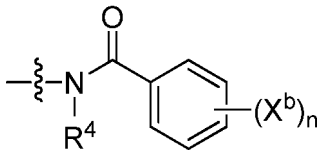
[00391] Em qualquer um dos grupos de modalidades preferenciais mencionados acima de T_N, um restante da T_N para ligação à I_N é preferencialmente um C_2-C_4 heteroalquileno opcionalmente substituído ou um C_3-C_{20} heterociclo opcionalmente substituído ou uma combinação dos

mesmos.

[00392] As unidades T_N mais preferenciais são ou são compreendidas de resíduos de aminoálcool com as estruturas de:

e sais dos mesmos, incluindo, sem limitação, sais farmaceuticamente aceitáveis, em que XC é hidrogênio, halogênio, -OH ou C_1-C_4 alcóxi; R^4 é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, preferencialmente, hidrogênio ou metila; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao restante de T_N, que está ligado a I_N ou a I_N.

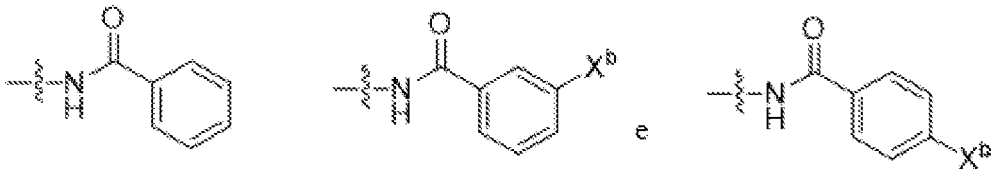
[00393] Outras modalidades preferenciais, as Unidades de T_N são ou são compreendidas de porções de benzamida opcionalmente substituídas que tem ou que compreende a seguinte estrutura:



em que o subscrito n é 0, 1 ou 2; X^b, caso esteja presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em NH_2, –OH, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquila, opcionalmente substituído e halogênio, desde que, quando o subscrito n seja 2, X^b seja NH_2, -OH, C_1-C_4 alcóxi ou C_1-C_4 alquila, opcionalmente substituído, ou halogênio e o outro C_1-C_4 alcóxi ou C_1-C_4 alquila, opcionalmente substituído, ou halogênio e em que a fenila opcionalmente substituída por X^b é opcionalmente fundida a um heterocíclico de 5 ou 6 ou sistema de anel heteroaromático; R^4 é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída, preferencialmente hidrogênio, metila ou etila; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N ou o restante de T_N que está ligado a I_N, e o átomo de nitrogênio da amida da porção benzamida é o sítio de ciclização opcional formal de T_N a I_N ou o restante de T_N que é ligado a I_N, de modo que R^4 fixado a esse átomo de nitrogênio seja substituído por

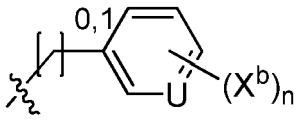
uma ligação.

[00394] Em modalidades mais preferenciais, as Unidades de T_N são porções de benzamida opcionalmente substituídas que têm as seguintes estruturas:



em que X^b é opcionalmente substituído $–NH_2$, –OH, C_1-C_4 alcóxi ou C_1-C_4 alquila, opcionalmente substituído ou halogênio, preferencialmente, $–NH_2$, -N(CH_3) 2, -N(CH_2CH_3) 2, -F, -Cl -OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$ ou $–CH_3$, mais preferencialmente, –F ou -Cl; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N ou o restante de T_N que está ligado a I_N, e o átomo de nitrogênio da amida da porção benzamida é o sítio de ciclização opcional de T_N a I_N, de modo que o átomo de hidrogênio fixado àquele o nitrogênio da amida seja substituído por uma ligação.

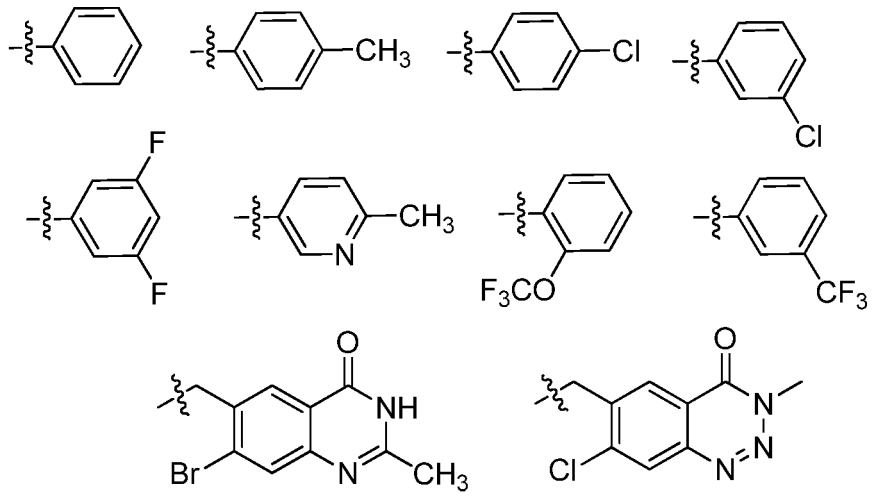
[00395] Em ainda outras modalidades preferenciais, as unidades T_N são ou são compreendidas de uma porção de arila ou heteroarila com a estrutura de:



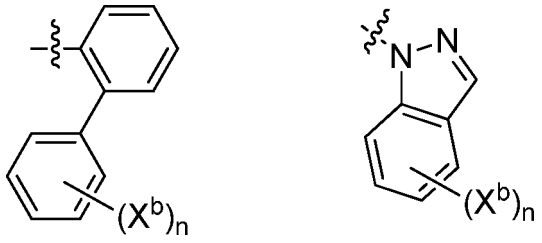
, em que U é =C(R^{24})- ou = N- subscrito n é 0, 1 ou 2, com fusão opcional da arila a um sistema de anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 ou 6 membros e seus sais, incluindo, porém sem limitação, sais farmaceuticamente aceitáveis, em que o subscrito n é 0, 1 ou 2; em que R^{24} é hidrogênio ou X^b em que cada X^b é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em NH_2, -OH, C_1-C_4 alcóxi e C_1-C_4 alquila, opcionalmente substituído e halogênio, e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N ou o restante de T_N ligado a I_N. Em algumas dessas modalidades, o índice n é 0 e R^{24} é hidrogênio. Em outras modalidades, o índice n é 0 e R^{24} é halogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente

substituída, como –CH_3 ou –CF3. Em outras modalidades, o índice n é 1, R^{24} é hidrogênio ou halogênio, preferencialmente, –Cl ou –F quando halogênio e X^b são independentemente halogênio, C_1-C_4 alcóxi opcionalmente substituído, como –OCH_3 ou –OCF3.

[00396] Exemplos não limitativos de unidades T_N compostas por uma porção de arila ou heteroarila têm a estrutura de:

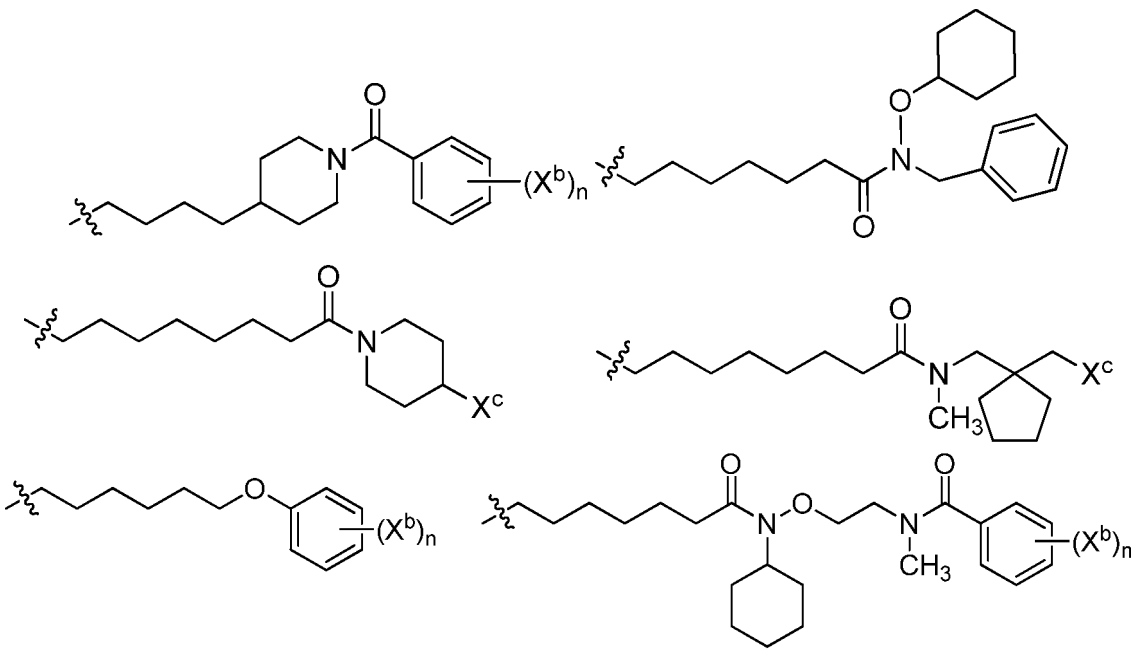


ou são ou são compreendidos por uma porção biarila ou heteroarila, do qual um átomo estrutural aromático está ligado a I_N, como exemplificado por exemplos não limitativos de:



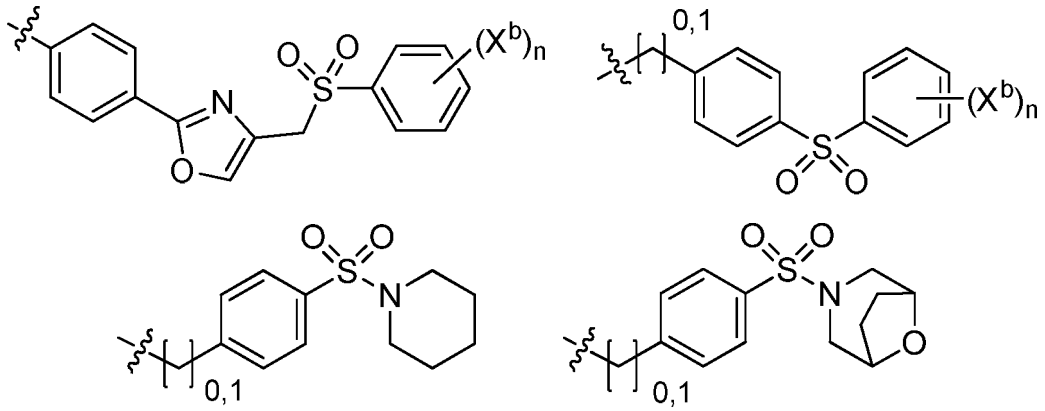
e seus sais, incluindo, porém sem limitação, sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que o subscrito n e X^b são, conforme definido anteriormente, para as unidades T_N com uma quantidade de arila.

[00397] As combinações preferenciais de unidades T_N e I_N (ou seja, -I_N-T_N) têm estruturas de:



em que X^b e o subscrito n são como definidos anteriormente para as Unidades Traseiras de NAMPT para compostos de NAMPTi ou unidades de fármaco NAMPT quaternizadas e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a DA. De preferência, quando o subscrito n é 1 ou 2, X^b independentemente é halogênio, mais preferencialmente, selecionado a partir do grupo que consiste em –F e -Cl

[00398] Outras porções de I_N-T_N preferenciais têm estruturas de:



em que X^b, subscrito n e a linha ondulada são como definidos anteriormente para as Unidades Traseiras de NAMPT para compostos de NAMPTi ou unidades de fármaco NAMPT quaternizadas. Em modalidades preferenciais, o subscrito n é 1 e X^b é $–CH_3$, -Cl, -F ou –OCF3 ou o subscrito n é 2 e X^b são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste

em Cl e F

[00399] Também são contempladas unidades T_N em combinação com qualquer uma das unidades H_N/H_N^+, DA e I_N acima não enumeradas especificamente. Em combinações preferenciais, T_N de uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada liberada de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de fármaco ou composto de Conector de Fármaco como um composto de NAMPTI tem capacidade para interagir com um ou mais, preferencialmente, dois ou mais e mais preferencialmente, três ou mais resíduos de aminoácidos de um monômero de NAMPT de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente selecionado a partir do grupo que consiste em Ile 309, Pro 307, Val 350, Ile 378 e Ala 379, em que o monômero de NAMPT tem a sequência de aminoácidos da Sequência de Referência NCBI NP_005737.1. Outras modalidades preferenciais de T_N são aquelas de uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada liberada como um composto de NAMPTi de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou composto de Conector de Fármaco, no qual a T_N ou I_N-T_N são capazes de interagir com um ou mais, preferencialmente, dois ou mais e mais, de preferência, três ou mais resíduos de aminoácidos de um monômero de NAMPT de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente selecionados a partir do grupo que consiste em Tyr 188, Lys 189, Ala 379, Asn 377, Glu 376, Val 350, Arg 349 e Pro 307, em que os monômeros de NAMPT têm a sequência de aminoácidos da sequência de referência NCBI NP_005737.1.

[00400] Outras unidades T_N em um composto de NAMPTi ou seu derivado ou em uma unidade de fármaco de NAMPT desse composto ou derivado em um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de fármaco ou composto de Conector de Fármaco não especificamente enumerado acima, preferencialmente, têm uma distância do heteroátomo que serve como sítio de conjugação desse composto ou derivado ou do sítio de conjugação de sua

Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada correspondente, ao átomo de T_N que está ligado à I_N quando o composto de NAMPTi ou o derivado do mesmo está em sua conformação minimizada em MM2 em uma faixa de cerca de 5,5 a 7,0 angstroms ou mais preferencialmente a cerca de 5,9 angstroms.

1.5 TRATAMENTO DE CONDIÇÕES HIPERPROLIFERATIVAS

[00401] Em algumas modalidades, os Conjugados Ligante-Fármaco descritos no presente documento são úteis para o tratamento de condições de hiperproliferação que inclui o tratamento de um câncer em um indivíduo ou paciente, inibindo-se a multiplicação de uma célula tumoral ou célula cancerosa, causando-se apoptose em um tumor ou célula cancerosa, incluindo o tratamento de câncer no indivíduo ou no paciente. Desse modo, os Conjugados Ligante-Fármaco são utilizados em conformidade em uma variedade de configurações para o tratamento de cânceres. Para esse propósito, os Conjugados Ligante-fármaco são usados para entregar um composto de NAMPTi a uma célula tumoral ou célula cancerosa ou à vizinhança de tais células, incluindo a entrega a células normais próximas que são peculiares ao ambiente das células anormais. Sem se ater a qualquer teoria, em uma modalidade, a Unidade de Ligante de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco se liga ou se associa a um epítopo de antígeno da superfície celular de uma célula cancerosa ou outro antígeno ou receptor de célula associada a um tumor e após essa ligação ou a associação do Conjugado Ligante-Fármaco tem capacidade para ser absorvida (internalizada) nas células-alvo por meio de endocitose mediada por antígeno ou receptor ou outro mecanismo de internalização. Em algumas modalidades preferenciais, o antígeno está ligado a uma célula tumoral ou célula cancerosa ou é uma proteína da matriz extracelular associada à célula tumoral ou célula cancerosa. Em outra forma de realização preferencial, o antígeno é o das células normais próximas que são peculiares ao ambiente das células

anormais. Uma vez dentro da célula-alvo, através de um mecanismo clivável enzimático ou não enzimático, dependendo dos componentes da Unidade de Conector, a Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada é liberada dentro da célula como um composto de NAMPTi. em uma modalidade alternativa, a unidade de fármaco de NAMPT quaternizada é clivada do Conjugado Ligante-Fármaco nas proximidades da célula tumoral ou célula cancerosa, e o composto de NAMPTi da liberação de D^+ penetra subsequentemente na célula.

[00402] Os Conjugados Ligante-Fármaco, portanto, proporcionam um tumor específico para a conjugação ou um câncer direcionado a um composto de NAMPTi, reduzindo assim a toxicidade geral desse fármaco.

[00403] Em algumas modalidades, as Unidades de Ligação estabilizam os Conjugados Ligante-fármaco no sangue, mas são capazes de liberar o composto de NAMPTi uma vez dentro da célula.

[00404] Em uma modalidade, a Unidade de Ligante se liga a uma célula tumoral ou célula cancerosa.

[00405] Em outra modalidade, a Unidade de Ligante é uma Unidade de Ligante de anticorpo que se liga a um epítopo de uma célula tumoral ou antígeno de célula cancerosa que está na superfície da célula tumoral ou célula cancerosa.

[00406] Em outra modalidade, a Unidade de Ligante é uma Unidade de Ligante de anticorpo que se liga a um epítopo associado a uma célula tumoral ou antígeno de célula cancerosa que é de uma proteína da matriz extracelular associada à célula tumoral ou célula cancerosa.

[00407] A especificidade da Unidade de Ligante para uma célula tumoral ou célula cancerosa específica é uma consideração importante para determinar os tumores ou cânceres que são tratados com mais eficácia e com um índice terapêutico desejado. Por exemplo, um Conjugado Ligante-Fármaco com uma Unidade de Ligante do anticorpo BR96 é algumas vezes

útil no tratamento de carcinomas positivos ao antígeno, incluindo os do pulmão, mama, cólon, ovários e pâncreas. Como outro exemplo não limitativo, um Conjugado Ligante-Fármaco com uma Unidade de Ligante anticorpo anti-CD30 ou anti-CD70 é algumas vezes útil no tratamento de neoplasias hematológicas.

[00408] Os tipos preferidos de câncer que são tratáveis com um Conjugado Ligante-Fármaco são tumores sólidos e cânceres transmitidos pelo sangue, como leucemias agudas e crônicas e linfomas.

[00409] Os tumores sólidos para tratamento por um Conjugado Ligante-Fármaco são exemplificados, porém sem limitação, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, sinovioma, sinovioma, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer de rim, câncer de pâncreas, câncer de osso, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer de esôfago, câncer de estômago, câncer de boca, câncer de garganta, câncer de garganta, carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, suor carcinoma da glândula, carcinoma da glândula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogênico, carcinoma de células renais, hepatoma, carcinoma do ducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, câncer de útero, câncer de útero, câncer de útero carcinoma pulmonar de pequenas células, carcinoma da bexiga, câncer de pulmão, epitelial carcinoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, câncer de pele, melanoma, neuroblastoma e retinoblastoma.

[00410] Os cânceres transmitidos pelo sangue para tratamento por um Conjugado Ligante-Fármaco são exemplificados, porém sem limitação,

Leucemia linfoide aguda "ALL", leucemia linfoide aguda de células B, leucamia linfoide aguda de células T, leucemia mielogênica aguda "AML", Leucemia promielocítica aguda "APL", leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucêmica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia meiolomoncítica aguda, leucemia não linfoide aguda, leucemia não diferenciada aguda, leucemia mieloide crônica "CML", leucemia linfoide crônica "CLL", leucemia de células cabeludas mieloma múltiplo.

[00411] Agudas e crônicas incluem leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas e mielocíticas.

[00412] Os linfomas incluem a doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, Doença da Cadeia Pesada e Policitemia vera.

[00413] Os cânceres incluem aqueles de um tumor, metástase ou outras doenças ou distúrbios caracterizados por células hiperproliferativas que são tratáveis ou cuja progressão é inibida pela administração de uma composição do Conjugado Anticorpo-Fármaco.

[00414] Em outras modalidades, são fornecidos métodos para o tratamento de câncer, administrando-se preferencialmente a um indivíduo ou paciente com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco e um agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, o câncer a ser tratado com um agente quimioterapêutico em combinação com um Conjugado Ligante-Fármaco não foi considerado refratário ao agente quimioterapêutico. Em outra modalidade, o câncer a ser tratado com um quimioterápico em combinação com um Conjugado Ligante-Fármaco é refratário ao agente quimioterapêutico. As composições do Conjugado Ligante-Fármaco podem ser administradas a um indivíduo ou paciente que também foi submetido a cirurgia como tratamento para o câncer.

[00415] Em algumas modalidades, o indivíduo ou paciente também recebe um tratamento adicional, como terapia de radiação. Em uma

modalidade específica, o Conjugado Ligante-Fármaco é administrado concomitantemente com outro agente quimioterapêutico, que pode ou não ser outro Conjugado Ligante-Fármaco com uma Unidade de Ligante de direcionamento diferente ou com terapia de radiação. Em outra modalidade específica, um agente quimioterapêutico não direcionado ou terapia de radiação é administrado antes ou após a administração de um Conjugado Ligante-Fármaco.

[00416] Em algumas modalidades, um agente quimioterapêutico usado em combinação com um Conjugado Ligante-Fármaco é administrado ao longo de uma série de sessões. Qualquer um ou uma combinação dos agentes quimioterapêuticos, tal padrão de agente(s) quimioterápico(s) de tratamento, pode ser administrado.

[00417] Além disso, os métodos de tratamento do câncer com um Conjugado Ligante-Fármaco são fornecidos como uma alternativa à quimioterapia ou radioterapia, sendo que a quimioterapia ou a radioterapia provou ou pode ser muito tóxica, por exemplo, resulta em efeitos colaterais inaceitáveis ou insuportáveis, para o indivíduo ou paciente em tratamento. O indivíduo ou paciente em tratamento pode, opcionalmente, ser tratado com outro tratamento contra o câncer, como cirurgia, terapia de radiação ou quimioterapia, dependendo de qual tratamento é considerado aceitável ou suportável.

1.6 COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM UM LDC

[00418] A presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreende uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco no presente documento descrito e um carreador farmaceuticamente aceitável. As composições farmacêuticas estão em qualquer forma que permita que um Conjugado Ligante-Fármaco seja administrado a um indivíduo ou paciente com necessidade do mesmo para o tratamento de um transtorno associado à

expressão do antígeno ao qual a Unidade de Ligante se liga. Por exemplo, e sem limitação, a composição farmacêutica está na forma de um líquido ou um sólido liofilizado. A via de administração preferencial dos Conjugados Anticorpo-Fármaco é parenteral. A administração parentérica de um Conjugado Ligado de fármaco inclui inclusões de injeções subcutâneas, técnicas de injeção ou infusão intravenosa, intramuscular e intraesterna. Em outras modalidades preferenciais, uma composição farmacêutica que compreende um Conjugado Ligante-Fármaco é administrada por via intravenosa na forma de uma solução líquida farmaceuticamente aceitável.

[00419] As composições farmacêuticas são formuladas de modo a permitir a biodisponibilidade de um composto após a administração da composição a um paciente. Tais composições podem assumir a forma de uma ou mais unidades de dosagem, em que, por exemplo, um sólido liofilizado pode fornecer uma única unidade de dosagem quando recompreendido como uma solução ou suspensão por adição de um carreador líquido adequado.

[00420] Os materiais utilizados na preparação das composições farmacêuticas são preferencialmente não tóxicos nas quantidades utilizadas. Ficará evidente para as pessoas versadas na técnica que a dosagem ideal do(s) ingrediente(s) ativo(s) na composição farmacêutica dependerá de uma variedade de fatores. Os fatores relevantes incluem, sem limitação, o tipo de animal (por exemplo, humano), a forma particular da composição farmacêutica, o modo de administração e a composição do Conjugado Ligante-Fármaco empregada.

[00421] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica está na forma de um líquido. Em modalidades preferenciais, o líquido é útil para administração por injeção. Em uma composição para administração por injeção, um ou mais dentre um tensoativo, conservante, agente umectante, agente dispersante, agente de suspensão, tampão, estabilizador e agente isotônico são preferencialmente incluídos.

[00422] As composições líquidas, sejam soluções, suspensões ou outras formas semelhantes, compreendem preferencialmente, um ou mais dos seguintes excipientes: diluentes estéreis, como água para injeção, solução salina, solução salina preferencialmente, fisiológica, solução de Ringer, cloreto de sódio isotônico, óleos fixos como como mono ou digilcerídeos sintéticos que podem servir como solvente ou meio de suspensão, polietileno glicóis, glicerina, ciclodextrina, propileno glicol ou outros solventes; agentes antibacterianos tais como álcool benzílico ou metil parabeno; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes tais como ácido etilenodiaminotetracético; tampões tais como aminoácidos, acetatos, citratos ou fosfatos; detergentes, tais como tensoativos não iónicos, poliois; e agentes para o ajuste da tonicidade, como cloreto de sódio ou dextrose. Em algumas modalidades de uma composição parenteral, essa composição é encerrada em ampola, uma seringa descartável ou um frasco de doses múltiplas feito de vidro, plástico ou outro material. A solução salina fisiológica é um adjuvante exemplificativo. Uma composição farmacêutica injetável é preferencialmente estéril e é compreendida de um ou mais dos excipientes acima na forma farmaceuticamente aceitável.

[00423] A quantidade do Conjugado Ligante-Fármaco que é eficaz no tratamento de um distúrbio ou afecção particular dependerá da natureza do distúrbio ou condição que é preferencialmente determinada por uma técnica clínica padrão. Além disso, ensaios *in vitro* ou *in vivo* são opcionalmente empregados para ajudar a identificar faixas ideais de dosagem. A dose precisa a ser empregada nas composições também dependerá da via de administração e da gravidade da doença ou transtorno e deve ser decidida de acordo com o julgamento do médico e as circunstâncias de cada indivíduo ou paciente.

[00424] A composição farmacêutica compreende uma quantidade eficaz de uma composição LDC de modo que uma dosagem adequada seja obtida para administração a um indivíduo com necessidade do mesmo para o

tratamento da doença ou condição de hiperproliferação pretendida. Tipicamente, essa quantidade é de pelo menos cerca de 0,01% em peso da composição farmacêutica.

[00425] Para administração intravenosa, a composição farmacêutica compreende preferencialmente de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco por kg do peso corporal do animal. Em uma dessas modalidades, a composição farmacêutica inclui de cerca de 1 a cerca de 100 mg de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco por kg de peso corporal do indivíduo ou paciente. Em modalidades preferenciais, a quantidade administrada está na gama de cerca de 0,1 a cerca de 25 mg/kg de peso corporal de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco.

[00426] De modo geral, a dosagem de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco administrada a um paciente está em uma faixa de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg do peso corporal do indivíduo ou do paciente. Em algumas modalidades, a dosagem administrada a um indivíduo ou paciente está entre cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 15 mg/kg do peso corporal do indivíduo ou paciente. Em algumas modalidades, a dosagem administrada a um indivíduo ou paciente está em uma faixa entre cerca de 0,1 mg/kg e cerca de 15 mg/kg do peso corporal do indivíduo ou paciente. Em algumas modalidades, a dosagem administrada a um indivíduo ou paciente está em uma faixa entre cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 20 mg/kg do peso corporal do indivíduo ou paciente. Em algumas modalidades, a dosagem administrada está em uma faixa entre cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 5 mg/kg ou cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg do peso corporal do indivíduo ou do paciente. Em algumas modalidades, a dosagem administrada está em uma faixa entre cerca de 1 mg/kg a cerca de 15 mg/kg do peso corporal do indivíduo ou do paciente. Em algumas modalidades, a dosagem administrada está em uma faixa entre cerca de 1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg do peso

corporal do indivíduo ou do paciente. Em algumas modalidades, a dosagem administrada está em uma faixa entre cerca de 0,1 a 4 mg/kg, preferencialmente 0,1 a 3,2 mg/kg, ou mais preferencialmente 0,1 a 2,7 mg/kg do peso corporal do indivíduo ou paciente durante um ciclo de tratamento.

[00427] Um Conjugado Ligante-Fármaco é administrado por qualquer via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção de bolo, por absorção através de revestimentos epiteliais ou mucocutâneos (por exemplo, mucosa oral, mucosa retal e intestinal). A administração é sistêmica ou sítio. Vários sistemas de entrega são conhecidos, por exemplo, encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas e podem ser utilizados para administrar um composto a um indivíduo ou paciente com necessidade do mesmo. Em determinadas modalidades, mais de um composto ou composição de Conjugado Ligante-Fármaco é administrado a um indivíduo ou paciente.

[00428] Em uma modalidade, um Conjugado Ligante-Fármaco é formulado de acordo com procedimentos de rotina como uma composição farmacêutica adaptada para administração intravenosa ao indivíduo, particularmente a pacientes que são seres humanos. Tipicamente, os transportadores ou veículos para administração intravenosa são soluções tampão aquosas isotônicas estéreis. Quando necessário, as composições também incluem um agente solubilizante. As composições para administração intravenosa compreendem opcionalmente um anestésico sítio, como a lignocaína, para aliviar a dor no sítio da injeção. De modo geral, os ingredientes são fornecidos separadamente ou misturados na forma de dosagem unitária, por exemplo, como um pó liofilizado seco ou concentrado sem água em um recipiente hermeticamente fechado, como uma ampola ou sachê, indicando a quantidade de agente ativo. Quando um Conjugado Ligante-Fármaco Medicado é administrado por infusão, ele é dispensado, por exemplo, com um frasco de infusão que contém água ou solução salina estéril

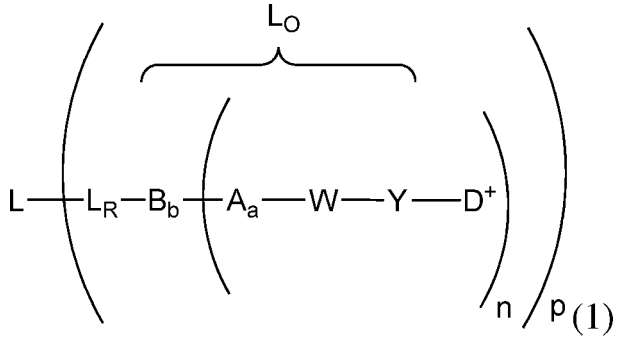
de grau farmacêutico. Nos casos em que o Conjugado Ligante-Fármaco é administrado por injeção, uma ampola de água estéril para injeção ou solução salina pode ser fornecida para que os ingredientes possam ser misturados antes da administração.

[00429] As composições farmacêuticas são de modo geral, formuladas como estéreis, substancialmente isotônicas e em total conformidade com todos os regulamentos de Boas Práticas de Fabricação (GMP) da Food and Drug Administration dos EUA.

1.7 MODALIDADES NUMERADAS

[00430] As modalidades numeradas a seguir descrevem aspectos adicionais da invenção e não estão destinadas a serem limitativas de maneira alguma.

[00431] 1. Uma Composição de Conjugado Ligante-Fármaco representada pela Fórmula 1:



(1)

na forma de sal, particularmente, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que L é uma Unidade de Ligante; W é uma Unidade clivável de Peptídeo ou W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W'), em que W' representa uma porção de carboidrato com ligação glicosídica a Y através de um heteroátomo opcionalmente substituído; e Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação compreendida de um componente de PAB ou tipo PAB; D^+ é uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada ligada covalentemente ao restante da estrutura de composição da Fórmula 1 através de um átomo de nitrogênio aromático estrutural quaternizado de um C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente

substituída ou um átomo de nitrogênio estrutural não aromático quaternizado de um átomo de nitrogênio estrutural não aromático quaternizado de um átomo parcialmente insaturado ou C_9-C_{24} heterociclila opcionalmente substituída, parcialmente aromático, em que a ação não enzimática ou enzimática em W/W' de uma porção de conector de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição tem capacidade para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi compreendido de uma C_5-C_{24} ou C_9-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída pelo átomo de nitrogênio estrutural quaternizado anteriormente;

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco é representado pela Fórmula 1 na qual o subscrito p é substituído por p'; L_R é um conector primário que interconecta a Unidade de Ligante e a Unidade de Fármaco através de L_O, em que L_O é um conector secundário opcional que está presente; os subscritos a e b são independentemente 0 ou 1, indicando a ausência ou presença, respectivamente, de A ou B; o subscrito n é 1, 2, 3 ou 4; A é uma primeira Esticadora opcional; B é uma Unidade Ramificada, quando o subscrito b é 1, e o subscrito n é 2, 3 ou 4, ou B está ausente, de modo que o subscrito b seja 0, quando o subscrito n é 1, em que cada um dentre A e B é um única unidade selecionada independentemente ou é opcionalmente compreendida de ou consiste em duas, três ou quatro subunidades selecionadas independentemente; e o subscrito p é um número que está em uma faixa de 1 a 24 e o subscrito p' é um número inteiro que está em uma faixa de 1 a 24.

[00432] 2. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 1 em que a Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada é representada pela estrutura geral de:

em uma forma de sal, particularmente, em uma forma de sal

farmaceuticamente aceitável, H_N^+ é uma Unidade Frontal de NAMPT quaternizada como os componentes quaternizado de D^+ em que a C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída ou C_9-C_{24} heterociclica parcialmente insaturada ou parcialmente aromática opcionalmente substituída desse componente é compreendida de um sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros, em que um átomo de nitrogênio estrutural do mesmo é o sítio de quaternização para L_O, conforme indicado pela linha ondulada até H_N^+;

DA é uma Unidade de Doador-Aceitador em que a Unidade de Doador-Aceitador é ou é compreendida de um grupo funcional de doador ou aceitador de ligações de hidrogênio e está ligada a um átomo estrutural de carbono na posição 2 ou 3 do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio ou na posição 3 ou 4 do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros, com ciclização formal opcional de DA de volta a um átomo de carbono estrutural adjacente do sistema de anel que contém nitrogênio com 6 membros através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído introduzido ou um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre opcionalmente substituído, o que resulta em um sistema de anel fundido 6,5 ou 6,6 parcialmente insaturado, parcialmente aromático ou totalmente aromático, em que a dita ligação de DA está em relação a um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros e em que a dita ciclização formal no átomo de carbono adjacente do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros retém substancialmente a capacidade de ligação de hidrogênio do grupo funcional de doador ou aceitador de DA na ausência da dita ciclização;

I_N é uma Unidade de Interconexão, em que a Unidade de Interconexão é ou é compreendida de -X_1-$[C(=O)]_{0,1}$-, –X_1-$S(=O)_{1,2}$-, –X_2-C_6-

C_{24} arileno-$[C(=O)]_{0,1}$-, $-X_2$-C_6-C_{24} arileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, -X_2-C_6-C_{24} arileno-O-, -X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-$[C(=O)_{0,1}]$-, $-X_2$-C_5-C_{24} heteroarileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, -X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-O- ou -X_2-C_3-C_{20} heterociclo-$[C(=O)_{0,1}]$-, em que o arileno, heteroarileno e heterociclo são substituídos opcionalmente; e em que X_1 é C_5-C_7 arileno substituído opcionalmente; e X_2 está ausente ou é um C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído.

[00433] T_N é uma Unidade Traseira de NAMPT, em que a Unidade Traseira de NAMPT é ou é compreendida de um resíduo de aminoálcool opcionalmente substituído ou um resíduo de ácido carboxílico-álcool cujo nitrogênio amino ou carbono carbonílico está ligado à I_N ou T_N é ou é compreendido de uma porção de benzamida opcionalmente substituída ou de um bioisóstero cujo átomo de nitrogênio da amida está ligado à I_N com ciclização opcional desse átomo de volta a I_N ou ao restante de T_N ou T_N é ou é compreendido de uma C_6-C_{24} arila, C_5-C_{24} heteroarila ou uma combinação das mesmas selecionadas independentemente na forma de uma biarila da qual um átomo aromático está ligado à I_N ou ao restante de T_N; e em que T_N ou o restante da mesma está ligada à I_N, em que o dito restante é um C_2-C_7 heteroalquileno opcionalmente substituído ou um C_5-C_6 heterociclo opcionalmente substituído, e

em que a ação enzimática em W/W' de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem capacidade para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que H_N é uma Unidade Frontal de NAMPT que é uma C_5-C_{24} ou C_9-C_{24} heteroarila totalmente aromática, opcionalmente substituída, compreendida de um sistema de anel heteroaromático que contém 5 ou 6 membros que contém nitrogênio e que tem o átomo de nitrogênio estrutural quaternizado anteriormente, e os outros grupos variáveis são conforme definidos anteriormente, em que H_N- ou H_N-DA- do composto de NAMPTi tem

capacidade para interagir com o homodímero de NAMPT enzimaticamente competente em seu sítio de ligação à nicotinamida.

[00434] 3. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 2, em que a Unidade Frontal de NAMPT (H_N) é um mimético de piridina e H_N^+ é aquela Unidade em que um átomo de nitrogênio aromático estrutural do mimético de piridina é quaternizado.

[00435] 4. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 2 ou 3, em que a Unidade de Aceitador-Doador (DA) é compreendida de um grupo funcional amida opcionalmente substituído ou por um bioisóstero.

[00436] 5. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 2, em que H_N-DA é um mimético de nicotinamida e H_N^+-DA é aquele mimético em que um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático de H_N^+ com nitrogênio com 5 ou 6 membros é quaternizado.

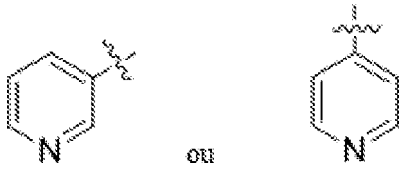
[00437] 6. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 2, em que o sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros da Unidade Frontal de NAMPT (H_N) é o de piridina com ciclização opcional de DA de volta para o sistema de anel aromático de piridina através de um oxigênio aromático introduzido, enxofre ou um átomo de nitrogênio opcionalmente substituído, de modo que a H_N contenha um sistema de anel aromático 6-5 e H_N^+ seja a unidade na qual o sistema de anel aromático de piridina é quaternizado em seu átomo de nitrogênio estrutural.

[00438] 7. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 6, em que a H_N da liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada tem capacidade para interagir com Phe 193 em um monômero de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente e/ou Tyr 18' do outro monômero, em que os monômeros de NAMPT têm a

sequência de aminoácidos da sequência de referência NCBI NP_005737.1.

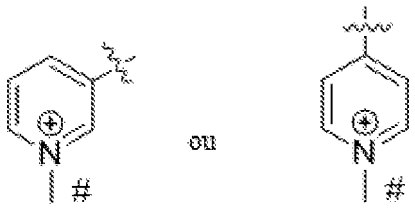
[00439] 8. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 7, em que a(s) dita(s) interação(ões) da Unidade Frontal de NAMPT ocorre através do empilhamento π-π com as cadeias laterais aromáticas de Phe 193 e/ou Tyr 18'.

[00440] 9. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 2, em que a Unidade Frontal de NAMPT (H_N) tem a estrutura de:



,

ou um sal da mesma, em particular um sal farmaceuticamente aceitável, e H_N^+ tem a estrutura de



,

na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que o sinal de cerquilha (#) indica o ponto de ligação covalente a L_O; a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à DA e um átomo de carbono aromático adjacente é o sítio da dita ciclização formal opcional por DA a H_N/H_N^+.

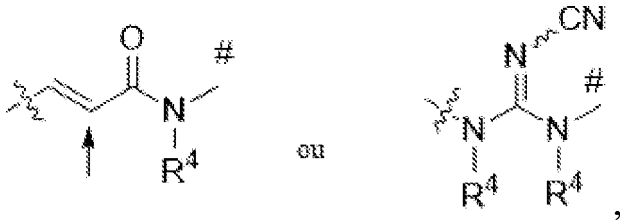
[00441] 10. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 9, em que a Unidade de Aceitador-Doador (DA) é uma unidade DA de acrilamida opcionalmente ciclizada em um átomo de carbono estrutural adjacente do sistema de anel aromático que contém nitrogênio com H_N/H_N^+ ao qual está fixado ou é um bioisóstero de amida.

[00442] 11. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 10, em que a Unidade de Aceitador-Doador (DA) da Unidade de Fármaco de NAMPT liberada tem capacidade para interagir com

um ou mais resíduos de aminoácidos de um monômero de NAMPT de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente selecionado a partir do grupo que consiste em Asp 219, Ser 241, Val 242 e Ser 275, em que o monômero de NAMPT tem a sequência de aminoácidos da Sequência de Referência NCBI NP_005737.1.

[00443] 12. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 11, em que a(s) interação(ões) de DA é(são) hidrogênio que se liga direta ou indiretamente através de rede(s) de ligação de hidrogênio que envolve(m) a intermediação de moléculas de água.

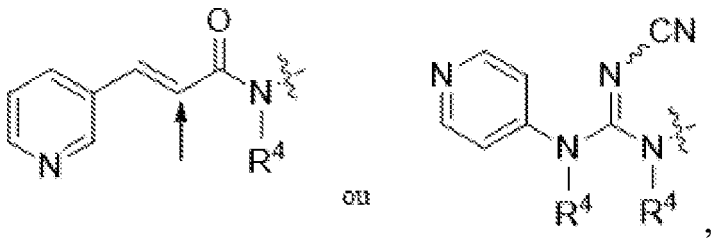
[00444] 13. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 11, em que a Unidade de Doador-Aceitador (DA) é uma Unidade de DA de acrilamida ou um bioisômero de amida com as estruturas de:



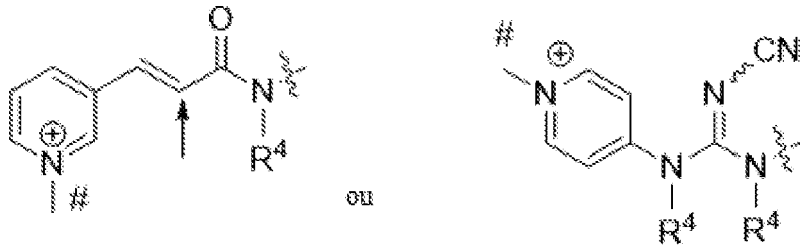
respectivamente, ou sais da mesma, em particular, sais farmaceuticamente aceitáveis, em que cada R^4 é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; DA é ciclizada opcionalmente para H_N/H_N^+, em que a dita ciclização é para o átomo de carbono sp^2 da Unidade de DA de acrilamida próxima ao carbono carbonila (conforme indicado) através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído ou um heteroátomo aromático opcionalmente substituído; a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a H_N/H_N^+, e o átomo de carbono indicado adjacente ao mesmo é o sítio da dita ciclização opcional pela DA de acrilamida; e o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente à I_N.

[00445] 14. A Composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 2 em que H_N-DA- é um mimético de nicotinamida com a

estrutura de:



ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, e o H_N^+-DA tem a estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que R^4 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; o sinal de cerquilha (#) indica o ponto de ligação covalente ao L_O; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N, e em que o átomo de carbono sp^2 próximo ao carbono carbonila é o sítio (conforme indicado) da ciclização opcional para H_N/H_N^+ através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído ou heteroátomo aromático opcionalmente substituído.

[00446] 15. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 14, em que a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) ou -I_N-T_N- da Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada na liberação como um composto de NAMPTi tem capacidade para interagir com um ou mais resíduos de aminoácido de um monômero de NAMPT de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente selecionado a partir do grupo que consiste em Ile 309, Pro 307, Val 350, Ile 378 e Ala 379, em que o monômero de NAMPT tem a sequência de aminoácidos da Sequência de Referência NCBI NP_005737.1.

[00447] 16. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 14, em que T_N ou $-I_N-T_N-$ da Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada na liberação como um composto de NAMPTi tem capacidade para interagir com um ou mais resíduos de aminoácidos de um monômero de NAMPT de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente selecionado a partir do grupo que consiste em Tyr 188, Lys 189, Ala 379, Asn 377, Glu 376, Val 350, Arg 349 e Pro 307, em que o monômero de NAMPT tem a sequência de aminoácidos da Sequência de Referência NCBI NP_005737.1.

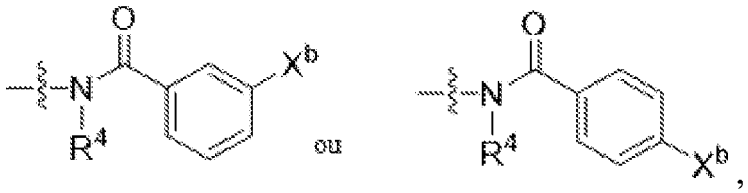
[00448] 17. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 14, em que a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) é uma unidade de aminoálcool que tem a estrutura de:

,

em que R^4 é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N.

[00449] 18. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 14, em que a Unidade Traseira (T_N) é ou é compreendida de uma porção de benzamida opcionalmente substituída ligada covalentemente à I_N ou ao restante da T_N, através do átomo de nitrogênio da amida.

[00450] 19. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 18, em que a porção benzamida tem a estrutura de:

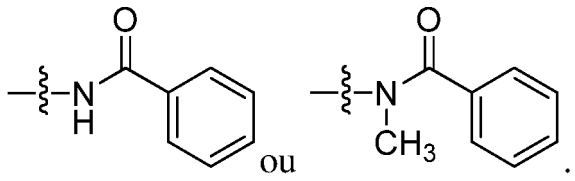


,

em que X^b é –H, halogênio, -OH, C_1-C_4 alcóxi opcionalmente substituído, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída ou $–NH_2$, opcionalmente

substituída; R^4 é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N; e em que a porção de benzamida é opcionalmente ciclizada para I_N, em que o nitrogênio da amida da porção de benzamida é o sítio da dita ciclização, de modo que R^4 seja substituído por uma ligação covalente.

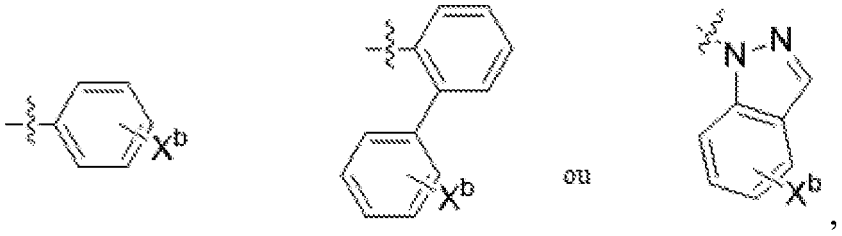
[00451] 20. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 19, em que a porção benzamida tem a estrutura de:



.

[00452] 21. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 14, em que a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) é ou é compreendida de uma porção de (hetero)arila ou biarila opcionalmente substituída.

[00453] 22. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 21, em que a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) é uma porção arila, heteroarila ou biarila que tem uma estrutura que tem:



,

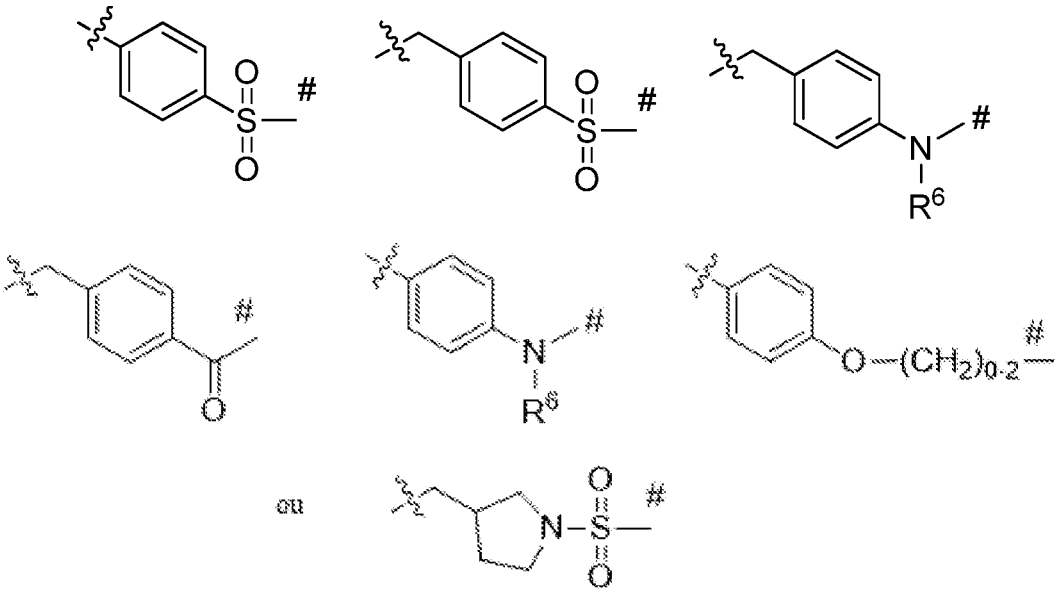
respectivamente, em que X^b é –H, halogênio, -OH, C_1-C_4 alcóxi opcionalmente substituído, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída ou $–NH_2$ opcionalmente substituída; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à I_N.

[00454] 23. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 22, em que a I_N da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada na liberação como um composto de NAMPTi tem capacidade para interagir com um ou mais aminoácidos de um monômero de

NAMPT de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente selecionado a partir do grupo que consiste em Val 242, Ile 309, Ile 351 e His 191 de NAMPT, em que o monômero de NAMPT tem a sequência de aminoácidos da Sequência de Referência NCBI NP_005737.1.

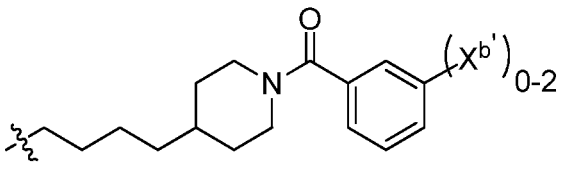
[00455] 24. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 22, em que I_N é $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ ou $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$.

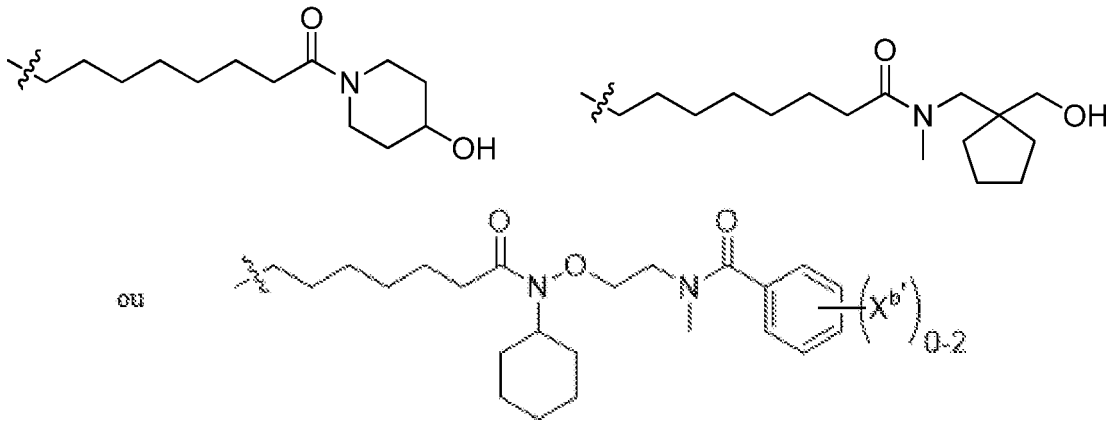
[00456] 25. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 22, em que I_N tem a estrutura de:



em que a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à DA e o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente a T_N; e R^6 é hidrogênio, C_1-C_4 alquila, $-CH_2CH=C(CH_3)_2$, ou $-CH_2-C\equiv CH$.

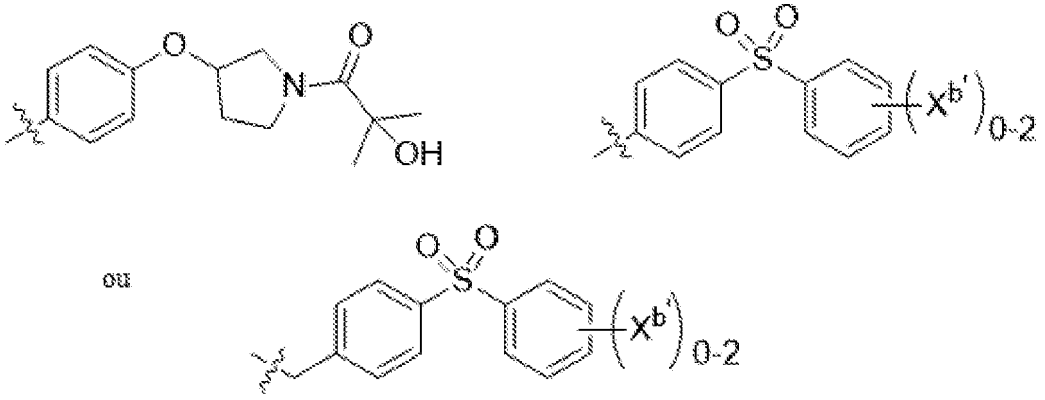
[00457] 26. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 14, em que $-I_N-T_N$ tem a estrutura de:





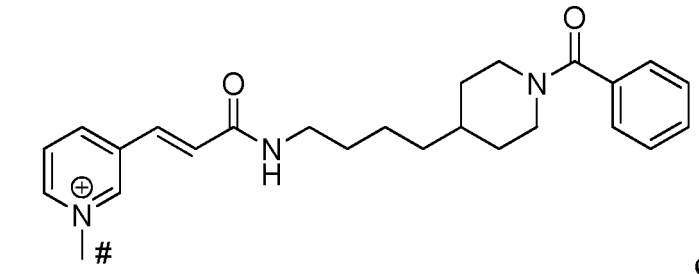
em que $X^{b'}$ quando presente é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, C_1-C_4 alcóxi opcionalmente substituído, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída e $–NH_2$, opcionalmente substituído; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao DA.

[00458] 27. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 2 a 14, em que $–I_N$-T_N tem a estrutura de:

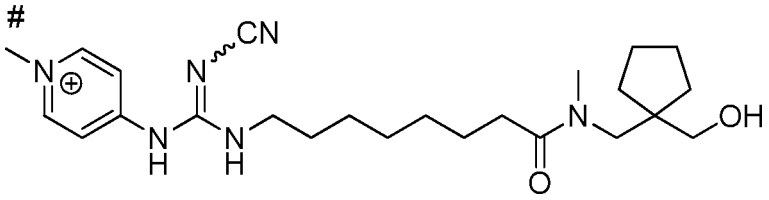


em que $X^{b'}$, caso esteja presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em -OH e NH_2, opcionalmente substituído e halogênio, desde que, quando o subscrito n for 2, um dentre X^b seja –OH ou $-NH_2$, opcionalmente substituído ou halogênio e o outro seja halogênio; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao DA.

[00459] 28. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 1, em que a Unidade de Fármaco de NAMPT (D^+) quaternizada tem a estrutura de:

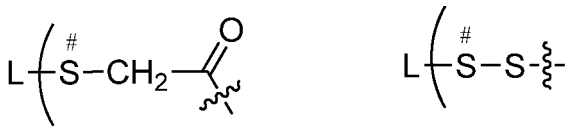


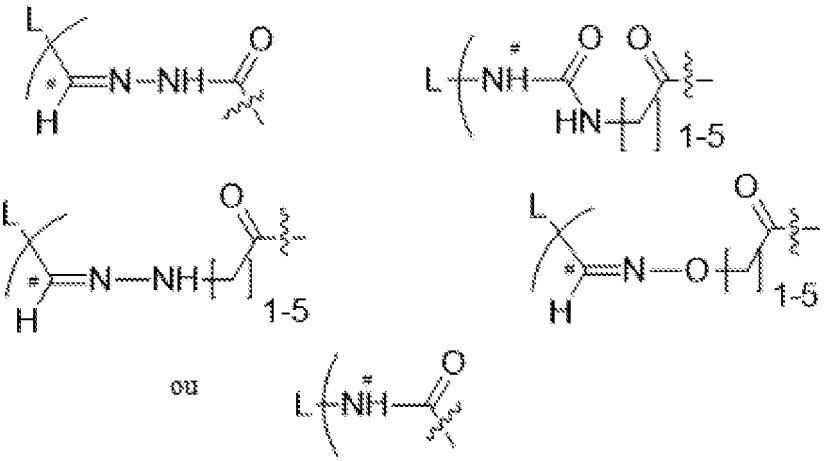
ou



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de quaternização por L_O.

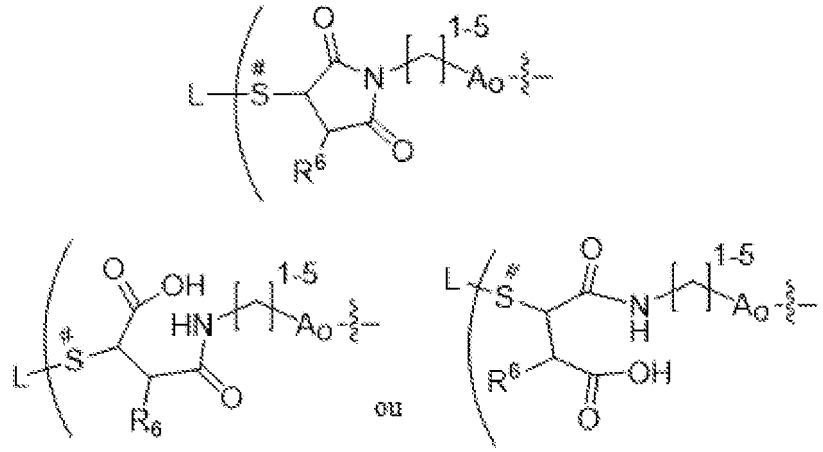
[00460] 29. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 1 a 28 em que L-(L_R- tem a estrutura de:





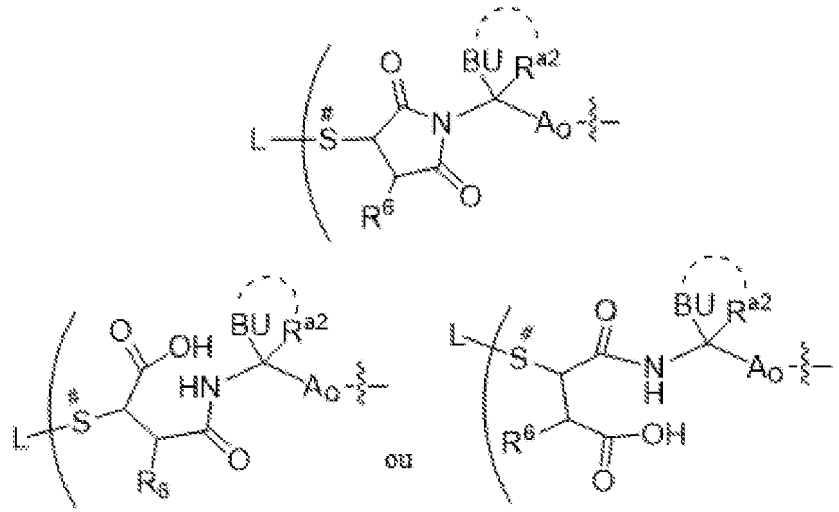
ou um sal da mesma, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que L é uma Unidade de Ligante e o átomo (#) indicado é da Unidade de Ligante; e em que a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao restante da estrutura do Conjugado.

[00461] 30. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 1 a 28 em que L-(L_R- tem a estrutura de:



ou um sal da mesma, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que L é uma Unidade de Ligante e o átomo de enxofre indicado (#) é da Unidade de Ligante; R^6 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída; A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao restante da estrutura do Conjugado.

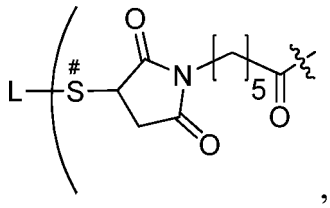
[00462] 31. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 1 a 28 em que L-(L_R- tem a estrutura de:



ou um sal da mesma, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que L é uma Unidade de Ligante e o átomo de enxofre indicado (#) é da Unidade de Ligante; e R^6 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída; A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional; BU é uma Unidade Básica; R^{a2} é C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituída; a linha pontilhada curvada indica ciclização opcional, de modo que, na ausência

da dita ciclização, BU seja uma Unidade Básica acíclica ou, na presença da dita ciclização, BU seja uma Unidade Básica ciclizada na qual R^{a2} e BU, junto do átomo de carbono ao qual ambos estão ligados, definir um C_3-C_{20} espiro-heterociclo opcionalmente substituído que contém um átomo de nitrogênio básico estrutural de um grupo funcional amina secundária ou terciária de BU, em que o átomo de nitrogênio básico da Unidade Básica acíclica ou Unidade Básica cíclica é opcionalmente protegida adequadamente por um grupo protetor de nitrogênio, dependendo do grau de substituição do átomo de nitrogênio básico ou é opcionalmente protonado; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao restante da estrutura do Conjugado.

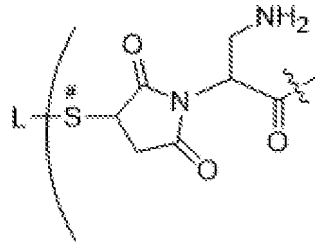
[00463] 32. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 30, em que L-(L_R- tem a estrutura de:

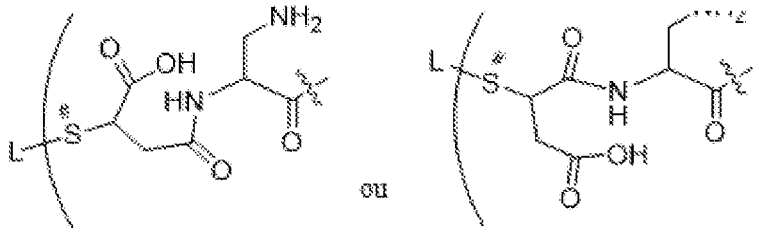


,

ou sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável.

[00464] 33. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 31, em que L-(L_R- tem a estrutura de:





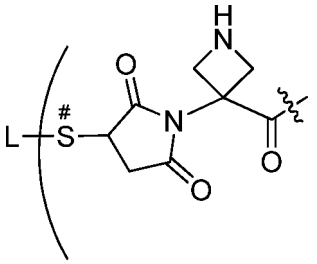
ou

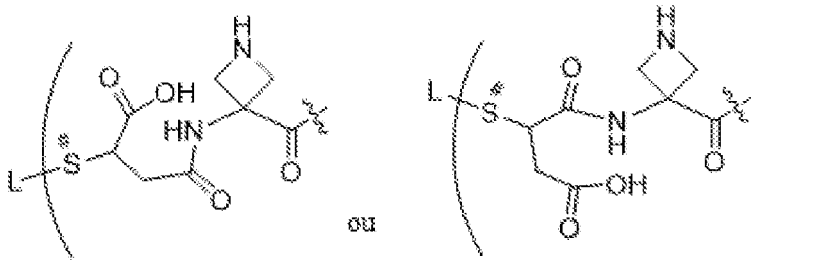
,

ou um sal da mesma, em particular, sal farmaceuticamente

aceitável.

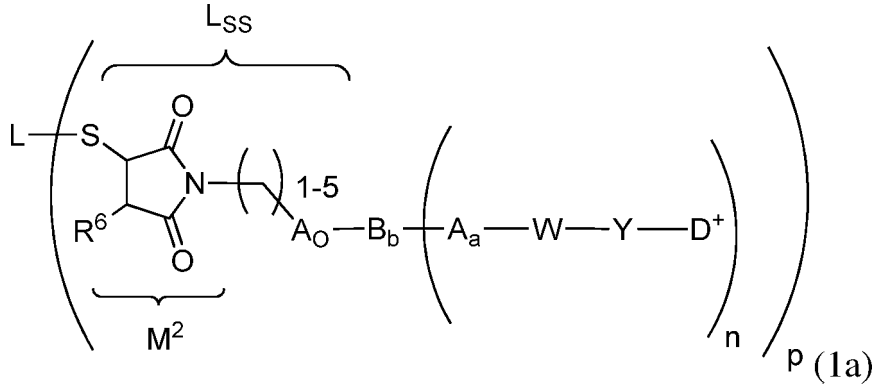
[00465] 34. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 31, em que L-(L_R- tem a estrutura de:

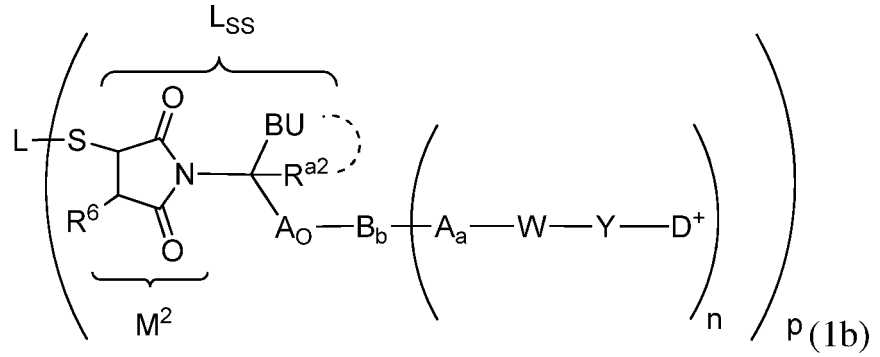




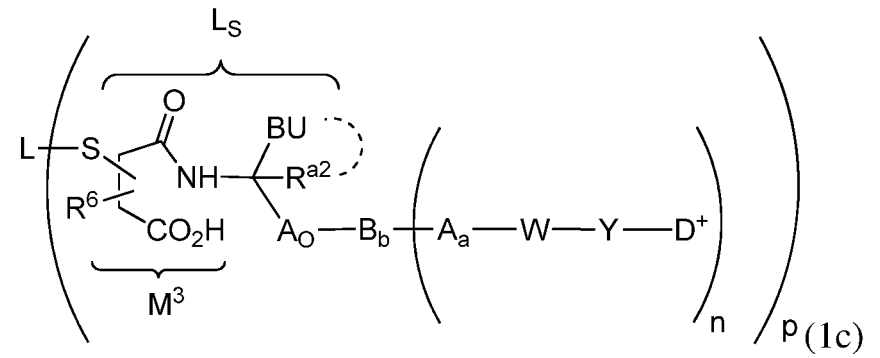
ou um sal da mesma, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável.

[00466] 35. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 1 a 28 em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) da Fórmula 1a e/ou Fórmula 1b ou é representada pela(s) estrutura(s) da Fórmula 1c e/ou da Fórmula 1d:

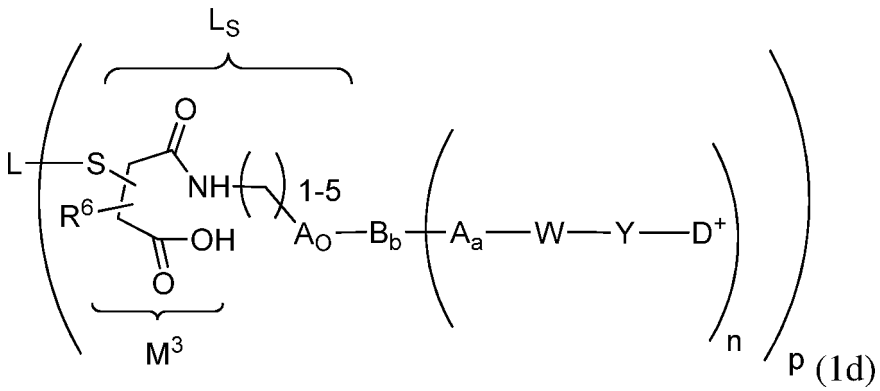




(1b)



(1c)



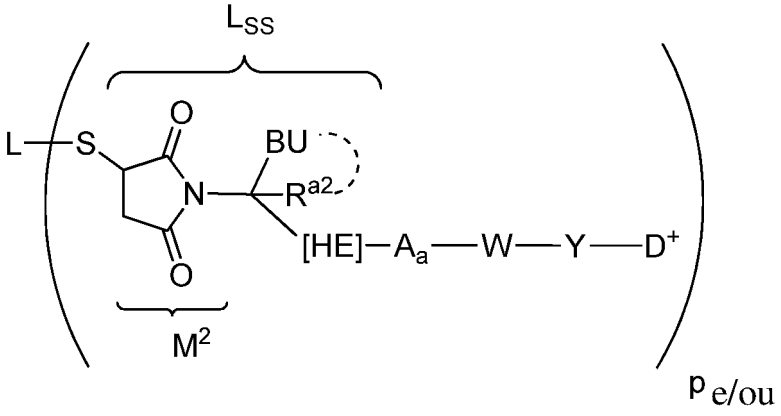
(1d)

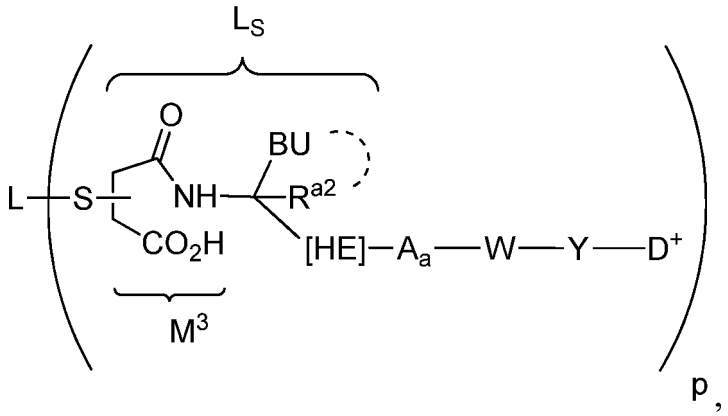
na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que L é uma Unidade de Ligante; S é um átomo de enxofre da Unidade de Ligante que, na Fórmula 1b ou na Fórmula 1d, está ligado ao átomo de carbono α ou β ao grupo funcional ácido carboxílico da porção amida do ácido succínico indicada (M^3); R^6 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída que, na Fórmula 1b ou Fórmula 1d, está ligado ao átomo de carbono saturado adjacente ao carbono substituído por L_S-; A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional; e W é uma unidade clivável de peptídeo, ou W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')-, em que W' representa uma porção de carboidrato com ligação glicosídica a Y através de um heteroátomo opcionalmente substituído; Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação

compreendida de uma porção de PAB ou do tipo PAB;

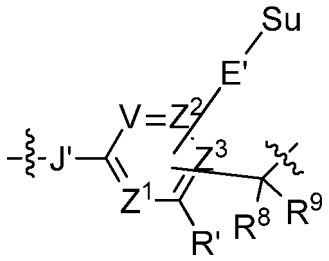
BU é uma Unidade Básica e R^{a2} é C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituída; e a linha pontilhada curvada indica ciclização opcional, de modo que, na ausência da dita ciclização, BU seja uma Unidade Básica acíclica ou na presença da dita ciclização, BU seja uma Unidade Básica ciclizada na qual R^{a2} e BU, junto do átomo de carbono ao qual ambos estão ligados, definem um C_3-C_{20} espiro-heterociclo opcionalmente substituído que contém um átomo de nitrogênio básico estrutural de um grupo funcional de amina secundária ou terciária de BU, em que o átomo de nitrogênio básico da Unidade Básica acíclica ou Unidade Básica cíclica é opcionalmente protegido adequadamente por um grupo protetor de nitrogênio, dependendo do grau de substituição do átomo de nitrogênio básico, ou é opcionalmente protonado e em que a ação enzimática sobre a massa de um ligante de fármaco de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de fármaco da composição inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizado como um composto de NAMPTi e em que o composto do Conjugado Ligante-Fármaco é representado pela Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula 1c ou Fórmula 1d na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00467] 36. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 35, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:





na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável, em que [HE] como A_O é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional; W é uma Unidade Clivável de Peptídeo e Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação compreendida de uma porção do tipo PAB ou PAB, em que a ação da protease na unidade clivável do peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-J' dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como composto de NAMPTi desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- com a estrutura de:



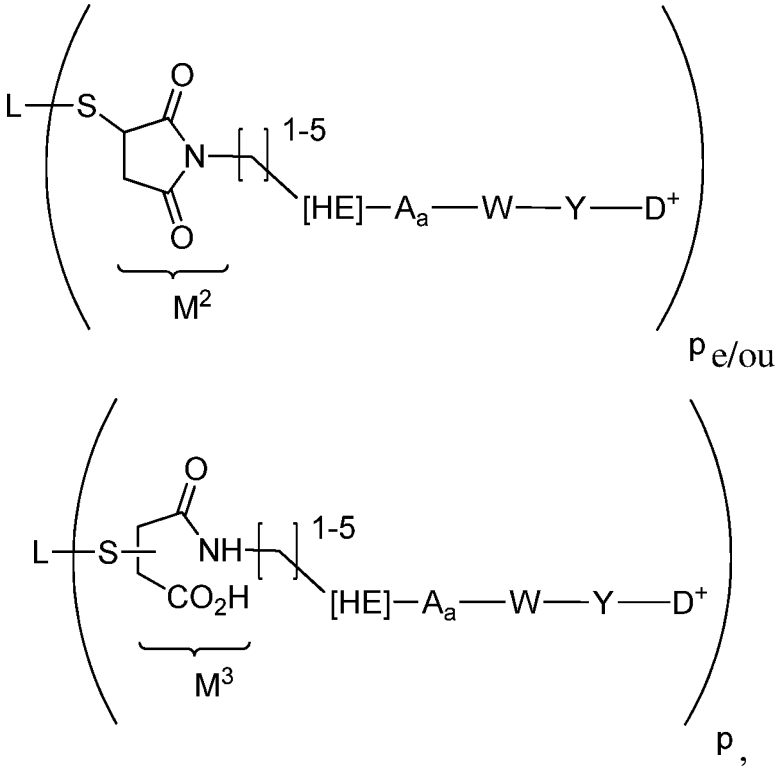
em que Su é uma porção de carboidrato e -E'- representa um heteroátomo opcionalmente substituído de uma ligação glicosídica clivável por uma glicosidase, de modo que Su-E' seja W' e o restante da estrutura da Unidade de Glicoronídeo seja uma Unidade Espaçadora de autoimolação ligada a W'; J' é um heteroátomo selecionado independentemente opcionalmente substituído; V, Z^1, Z^2 e Z^3 são independentemente =N- ou =C(R^{24})-, em que cada R^{24} é selecionado independentemente a partir do grupo

que consiste em hidrogênio e C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila e C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituída, e halogênio, um grupo de retirada de elétrons, um grupo de doação de elétrons, -E'-Su, e $-C(R^8)(R^9)-$, desde que uma e apenas uma porção $-C(R^8)(R^9)-$ e uma e apenas uma porção –E'-Su esteja presente, em que um dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 seja $=C(R^{24})-$ em que R^{24} é $-C(R^8)(R^9)-$ e outro dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é $=C(R^{24})-$ em que R^{24} é –E'-Su, desde que as porções $-C(R^8)(R^9)-$ e –E'-Su sejam orto ou para entre si;

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio ou C_1-C_{12} alquila, alquenila C_2-C_{12} ou C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituída ou C_6-C_{20} arila ou C_5-C_{20} heteroarila opcionalmente substituída ou R^8 e R^9 junto do átomo de carbono para os quais estão ligados definem um C_5-C_{20} carbociclo opcionalmente substituído; e R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo removedor de elétrons ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons; e

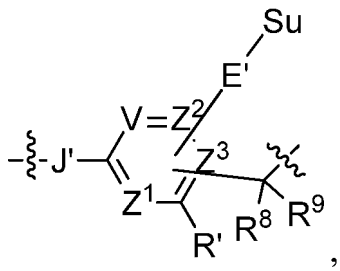
em que a linha ondulada adjacente a J' indica o sítio de ligação covalente da Unidade de Glicuronídeo a A quando o subscrito a é 1 ou ao conector primário L_{SS} ou L_S indicado quando o subscrito a é 0; e a linha ondulada adjacente à porção $-C(R^8)(R^9)-$ indica o sítio de ligação covalente da Unidade de Glicoronídeo a D^+; e em que a ação da glicosidase na Unidade de Glicoronídeo tem capacidade para clivar sua ligação glicosídica para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir de um componente ligante do fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição; e em que o composto do Conjugado Ligante-Fármaco tem a estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00468] 37. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 35, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável, em que [HE] como A_O é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional; W é uma Unidade Clivável de Peptídeo e Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação compreendida de uma porção do tipo PAB ou PAB, em que a ação da protease na unidade clivável do peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-J' dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como composto de NAMPTi desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco, ou

W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- que tem a estrutura de:



,

em que Su é uma porção de carboidrato e -E'- representa um

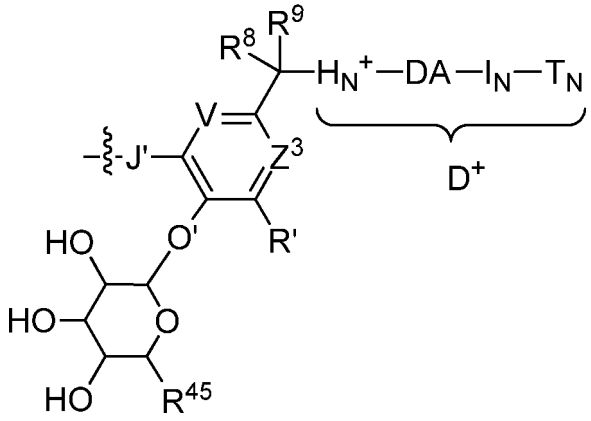
heteroátomo opcionalmente substituído de uma ligação glicosídica clivável por uma glicosidase, de modo que Su-E' seja W' e o restante da estrutura da Unidade de Glicoronídeo seja uma Unidade Espaçadora de autoimolação ligada a W'; J' é um heteroátomo selecionado independentemente opcionalmente substituído; V, Z^1, Z^2 e Z^3 são independentemente =N- ou =C(R^{24})-, em que cada R^{24} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila e C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituída, e halogênio, um grupo de retirada de elétrons, um grupo de doação de elétrons, -E'-Su, e –C(R^8)(R^9)-, desde que uma e apenas uma porção –C(R^8)(R^9)- e uma e apenas uma porção –E'-Su esteja presente, em que um dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 seja =C(R^{24})- em que R^{24} é –C(R^8)(R^9)- e outro dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é –E'-Su, desde que as porções –C(R^8)(R^9)- e –E'-Su sejam orto ou para entre si;

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio ou C_1-C_{12} alquila, alquenila C_2-C_{12} ou C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituída ou C_6-C_{20} arila ou C_5-C_{20} heteroarila opcionalmente substituída ou R^8 e R^9 junto do átomo de carbono para os quais estão ligados definem um C_5-C_{20} carbociclo opcionalmente substituído; e R' é hidrogênio ou -NO_2 ou outro grupo removedor de elétrons ou –OC_1-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons; e

em que a ação da glicosidase na Unidade de Glicoronídeo tem capacidade para clivar sua ligação glicosídica para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como composto de NAMPTi a partir de uma porção de conector de fármaco de um composto de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição; e em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente da composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00469] 38. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 35, 36 ou 37, em que W-Y é substituído por uma Unidade de

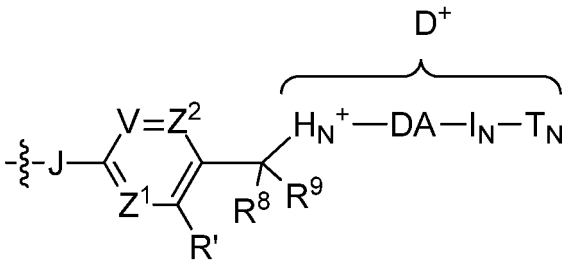
Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- para a qual –Y(W')-D^+ tem a estrutura de:



,

na forma de sal, em particular na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que R' é hidrogênio ou $–NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons; R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$; em que -O'- representa o heteroátomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de um composto da composição de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi de uma porção de conector de fármaco desse composto do Conjugado Ligante-Fármaco.

[00470] 39. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 35, 36 ou 37, em que W é uma Unidade Clivável de Peptídeo para a qual –Y-D^+ tem a estrutura de:

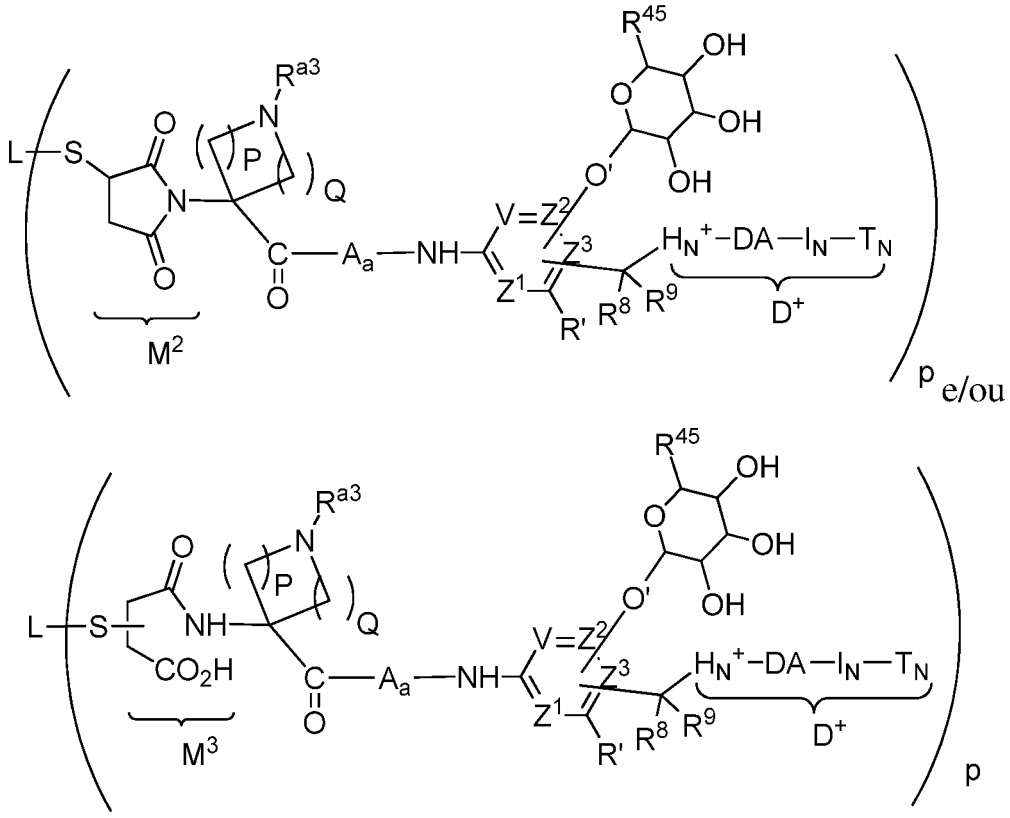


na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que R' é hidrogênio ou $–OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

J é um heteroátomo opcionalmente substituído ligado a W, conforme indicado pela linha ondulada, em que a clivagem dessa ligação dentro de um componente ligante de um composto de Conjugado Ligante-

Fármaco por uma protease inicia a liberação da Unidade Quaternizada NAMPT de fármaco (D^+) como um composto de NAMPTi desse compostos de Conjugado Ligante-Fármaco.

[00471] 40. A composição ou composto do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 36, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:

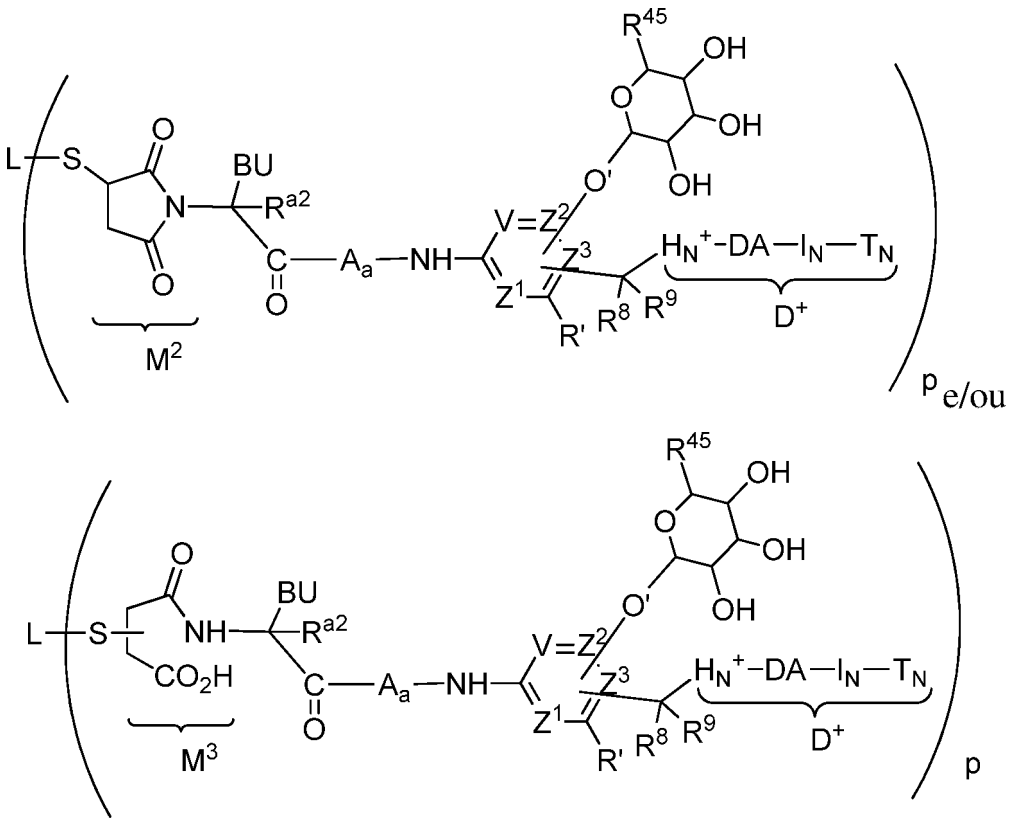


na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que o subscrito P é 1, 2 ou 3; o índice Q está em uma faixa de 1 a 6; cR' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de extração de elétrons; cR^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$; R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente-(C_6-C_{10} aril) ou -R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O) 1-36-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado, e

em que -O'- representa o heteroátomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem

dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco, em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00472] 41. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 36, em que a composição ou composto é representado pela(s) estrutura(s) de:



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de extração de elétrons; R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$; R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;

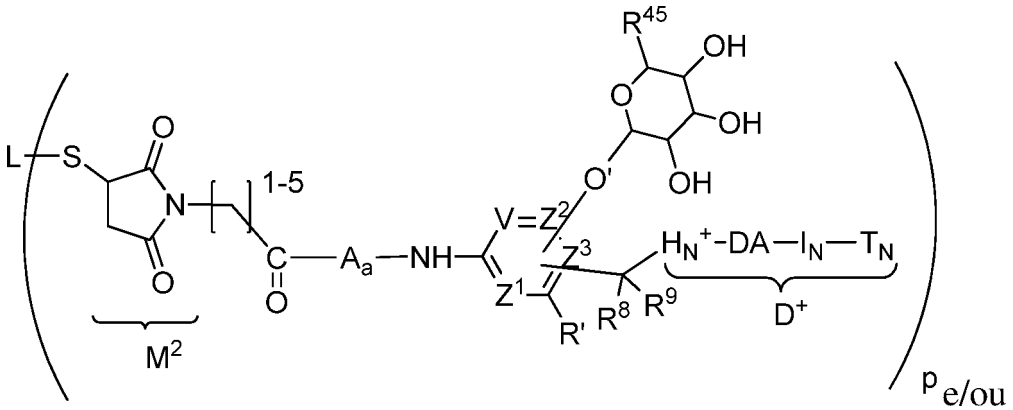
BU tem a estrutura de $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$, cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} aril, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquila- ou (C_5-C_{10} heteroaril)-

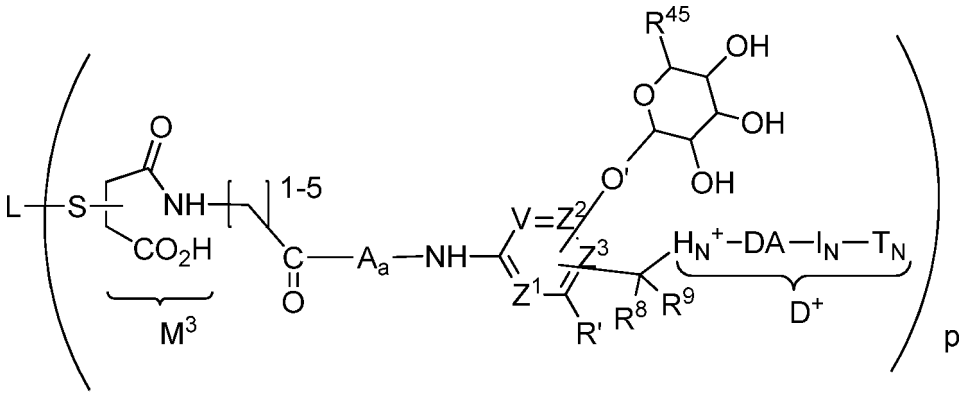
C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão ligados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída; R^{a3} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou R^{a3}, junto do átomo de nitrogênio ao qual os dois estão ligados, definem uma C_3-C_6 heterociclila na qual o nitrogênio básico é um átomo estrutural; em que o átomo de nitrogênio básico de BU ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado; e

em que -O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade NAMPT de fármaco (D^+) quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto do Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00473] 42. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 37, em que a composição ou composto é representado pela(s) estrutura(s) de:

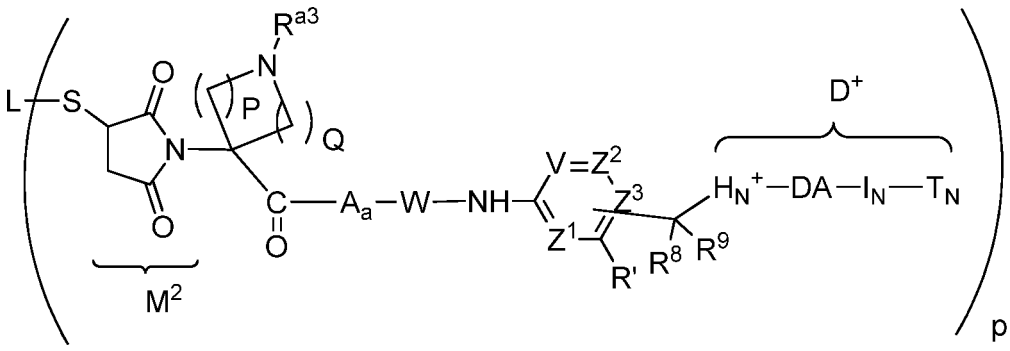


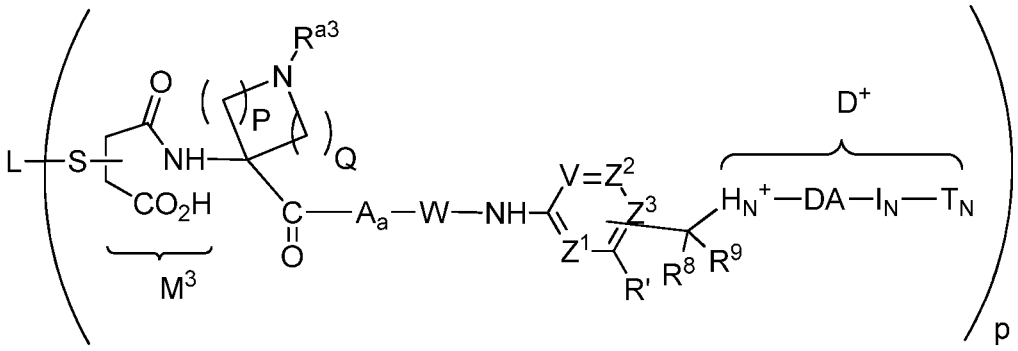


na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que R' é hidrogênio ou $–NO_2$ ou outro grupo de extração de elétrons; R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$; R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;

em que -O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco, em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00474] 43. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 36, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:

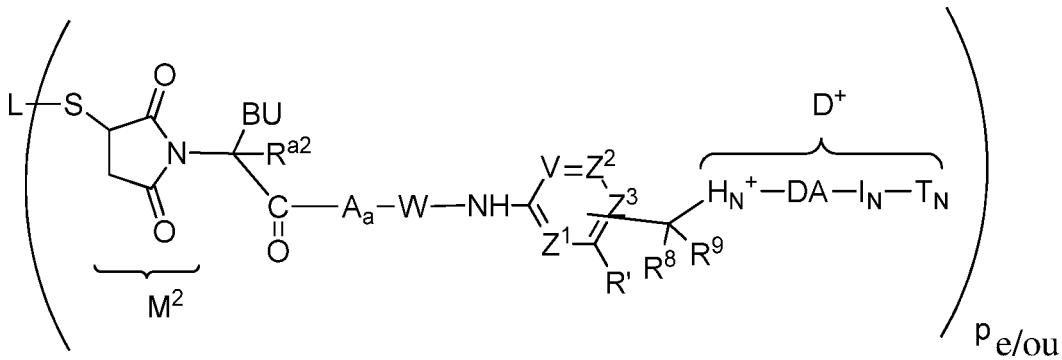


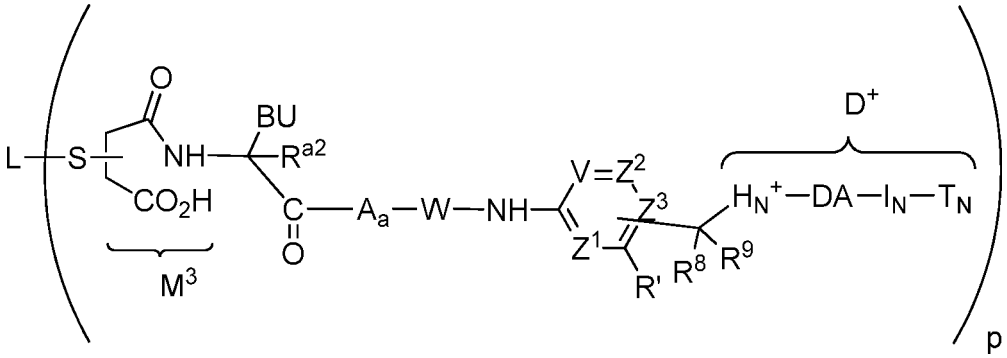


na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que W é uma unidade clivável de peptídeo; o índice P é 1, 2 ou 3; o subscrito Q está em uma faixa de 1 a 6; R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons; R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente-(C_6-C_{10} aril) ou -R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O) 1-36-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquil; e em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado, e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto do Conjugado Ligante-Fármaco, em que o composto do Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00475] 44. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 36, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



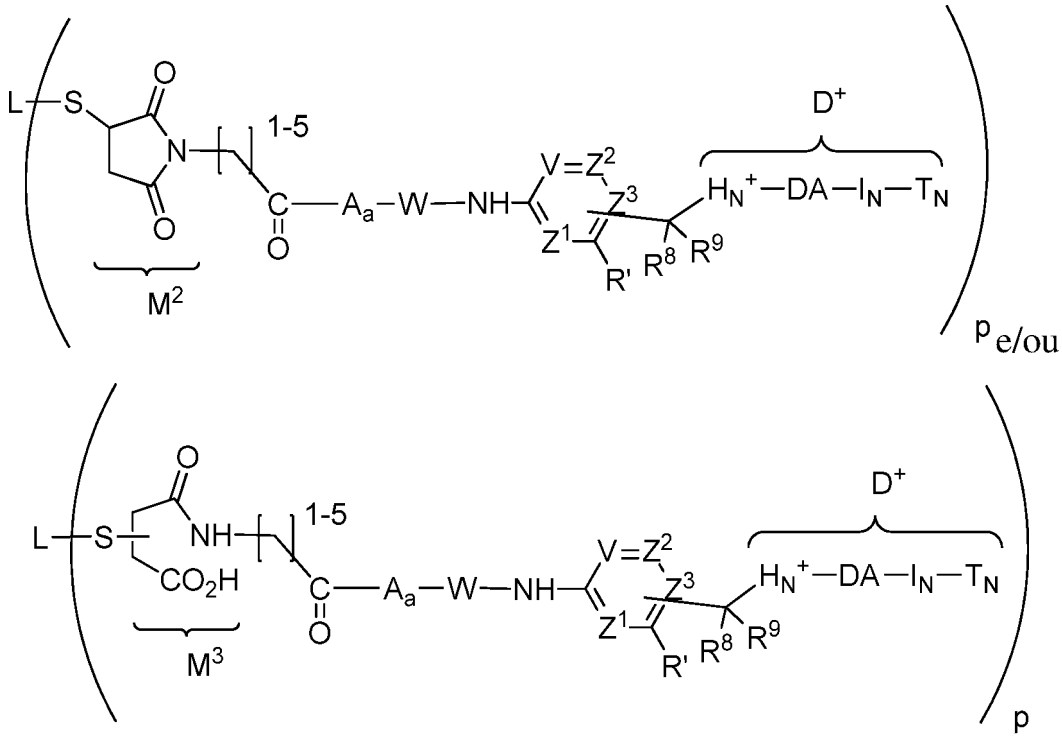


na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que W é uma unidade clivável de peptídeo; R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons; R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;

BU tem a estrutura de -[$C(R^{a1})(R^{a1})$]-[$C(R^{a1})(R^{a1})$]$_{0-3}$-$N(R^{a3})(R^{a3})$, cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquil- ou (C_5-C_{10} heteroaril)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão ligados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída; em que o átomo de nitrogênio básico de BU ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado; e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto do Conjugado Ligante-Fármaco, em que o composto do Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

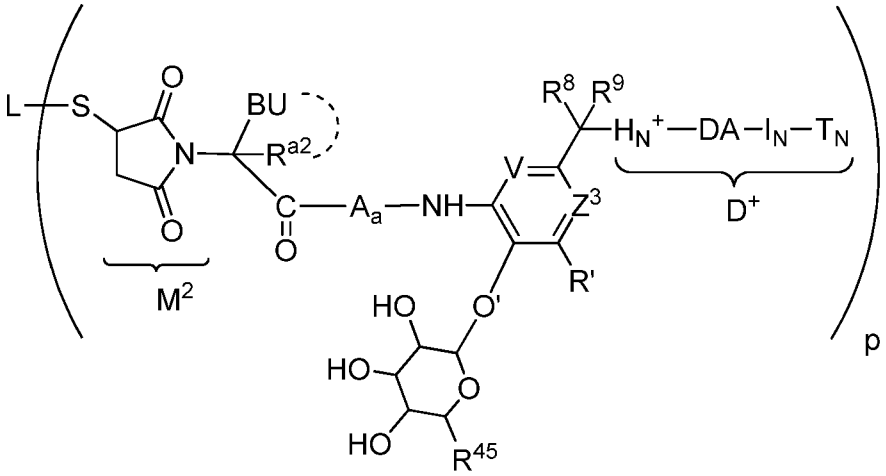
[00476] 45. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 37, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



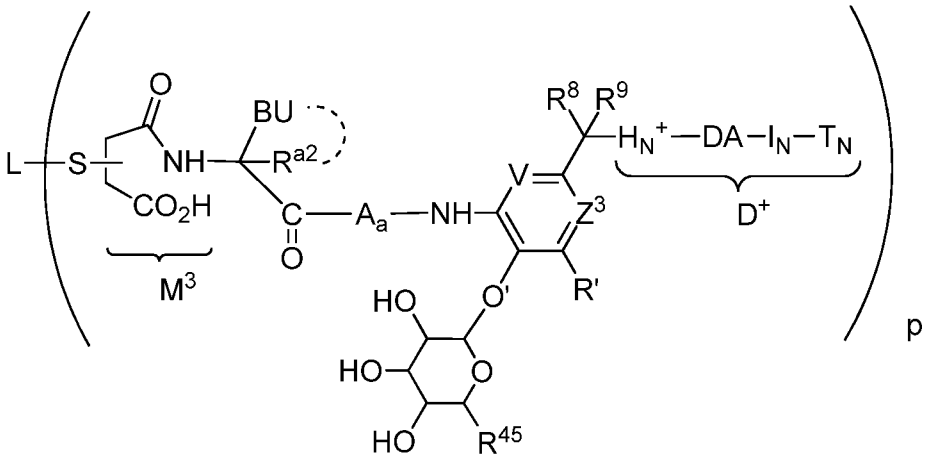
na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que W é uma unidade clivável de peptídeo; R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons; R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila,

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto do Conjugado Ligante-Fármaco, e em que o composto do Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00477] 46. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 36, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



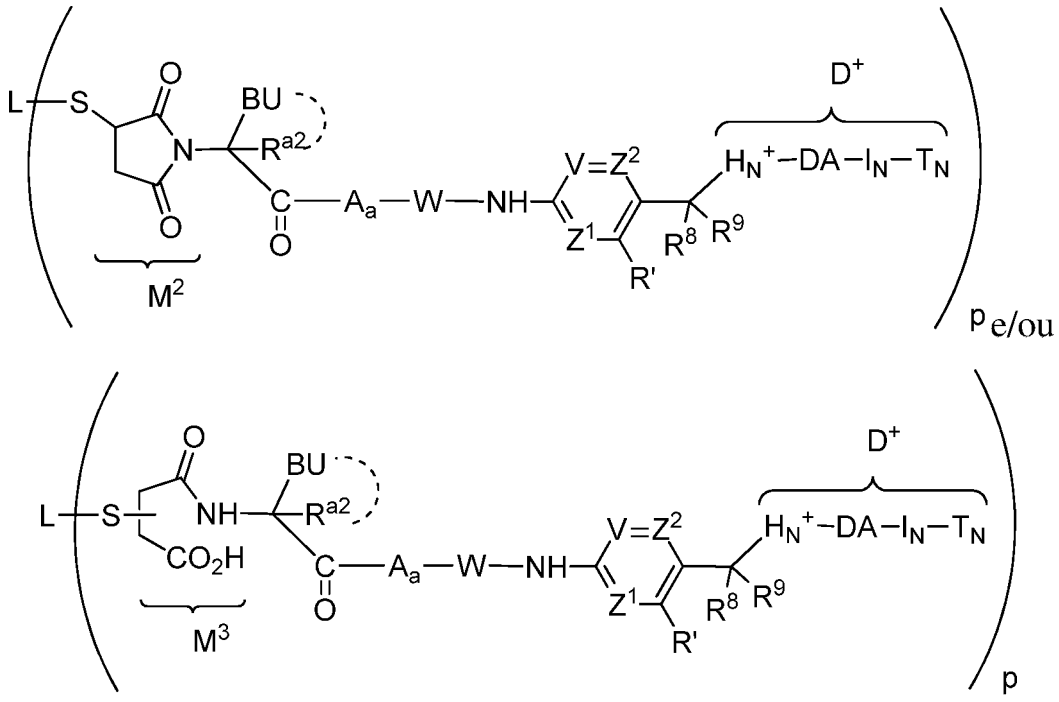
na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons; R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

BU tem a estrutura de $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$, cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquil- ou (C_5-C_{10} heteroaril)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão ligados e quaisquer carbonos intervenientes definem um C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída; R^{a3} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou R^{a3}, junto do átomo de nitrogênio ao qual os dois estão ligados, definem uma C_3-C_6 heterociclila na qual o nitrogênio básico é um átomo estrutural; R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, opcionalmente ciclizado para BU, conforme indicado pela linha pontilhada curvada, em que um dentre R^{a1} ou um dentre R^{a3} é substituído por

uma ligação a um átomo de carbono de R^{a2} quando R^{a2} é C_1-C_6 alquila; em que o átomo de nitrogênio básico de BU ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado; e

em que -O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade NAMPT de fármaco (D^+) quaternizada como um composto de NAMPTi desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco e em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem uma estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00478] 47. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 36, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que W é uma unidade clivável de peptídeo; R' é hidrogênio ou $–OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons; R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$;

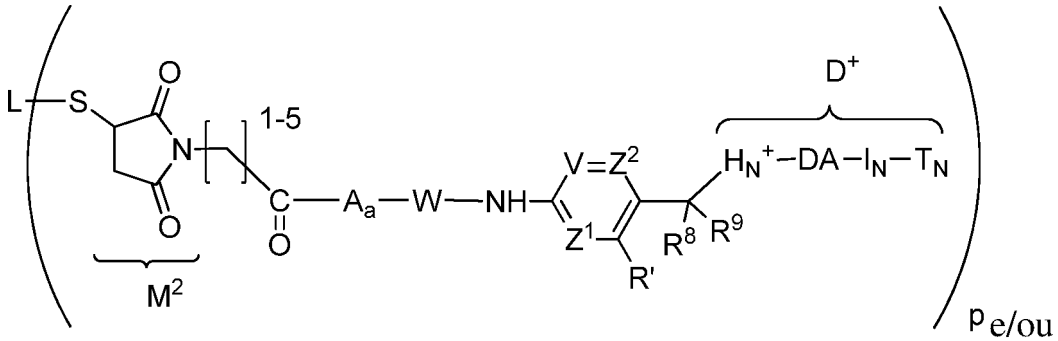
BU tem a estrutura de -[$C(R^{a1})(R^{a1})$]-[$C(R^{a1})(R^{a1})$]$_{0-3}$-

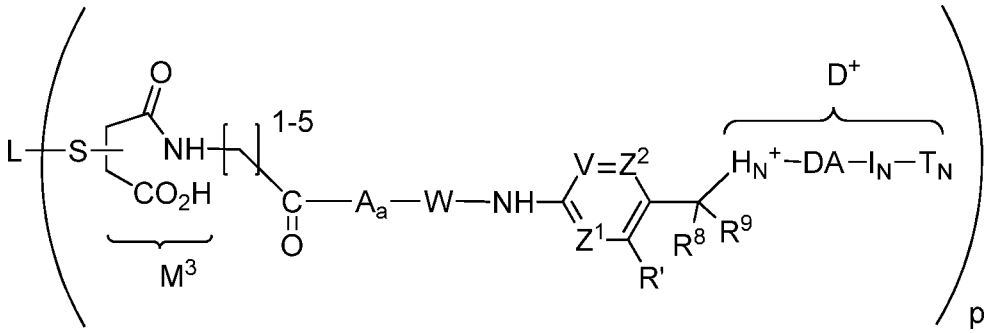
$N(R^{a3})(R^{a3})$, cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquila- ou (C_5-C_{10} heteroaril)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão ligados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída; R^{a3} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou R^{a3}, junto do átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, definem um C_3-C_6 heterociclila na qual o nitrogênio básico é um átomo estrutural; R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, opcionalmente ciclizado para BU, conforme indicado pela linha pontilhada curvada,

em que um dentre R^{a1} ou um dentre R^{a3} é substituído por uma ligação a um átomo de carbono de R^{a2} quando R^{a2} é C_1-C_6 alquila; em que o átomo de nitrogênio básico de BU ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado; e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto do Conjugado Ligante-Fármaco, em que o composto do Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00479] 48. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 37, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:

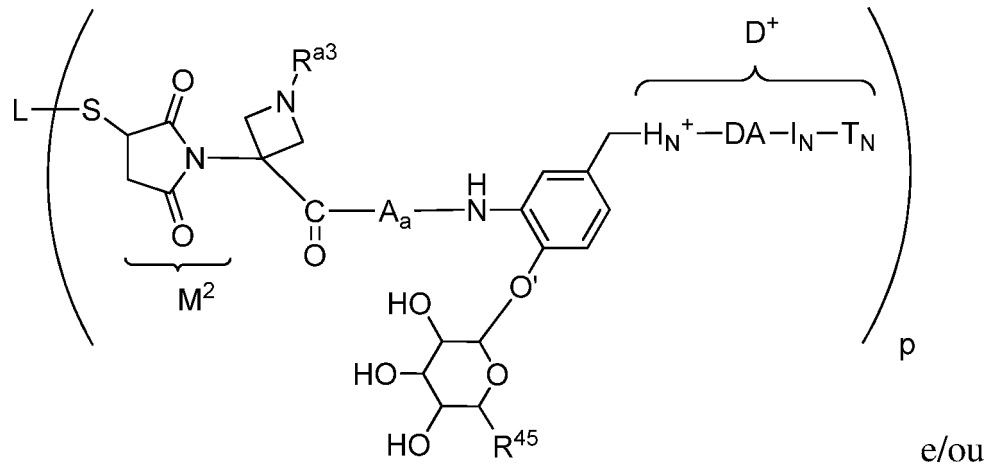




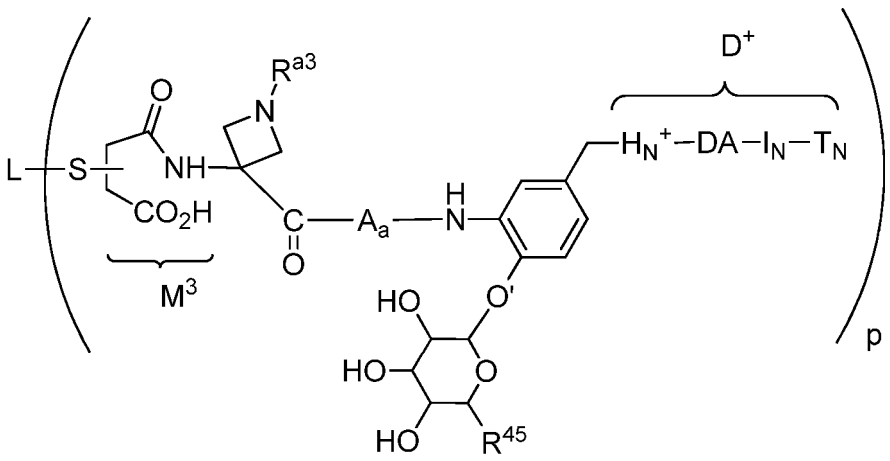
na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que W é uma unidade clivável de peptídeo; R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons; R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$,

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto do Conjugado Ligante-Fármaco, em que o composto do Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00480] 49. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 36, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



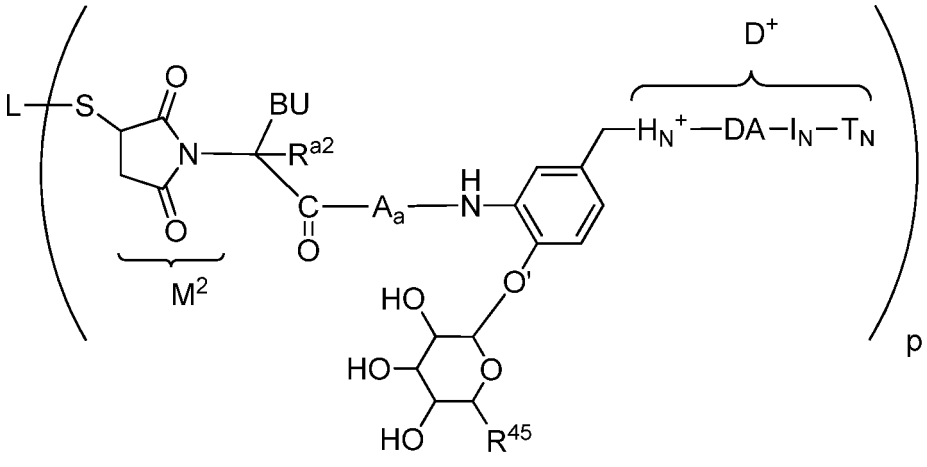
e/ou



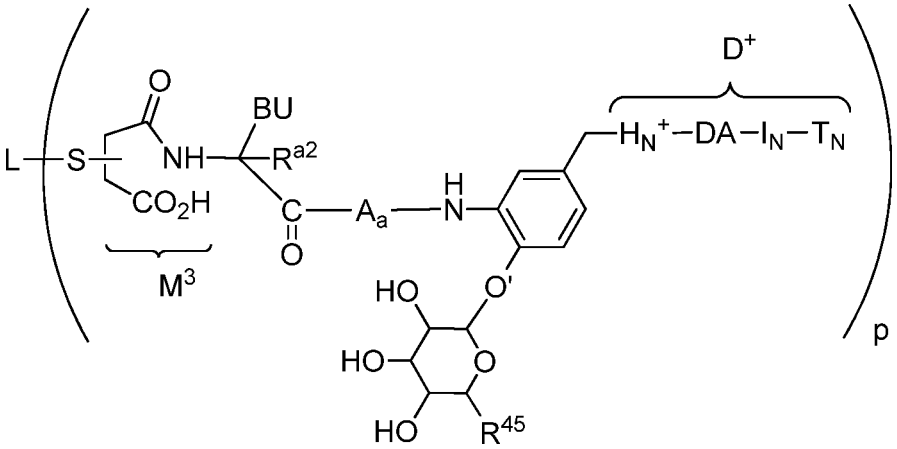
na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$; R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente-(C_6-C_{10} aril) ou -R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O) 1-36-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado;

-O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade NAMPT de fármaco (D^+) quaternizada como um composto de NAMPTi desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco e em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem uma estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00481] 50. A composição Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 36, em que a composição é representada pela estrutura de:



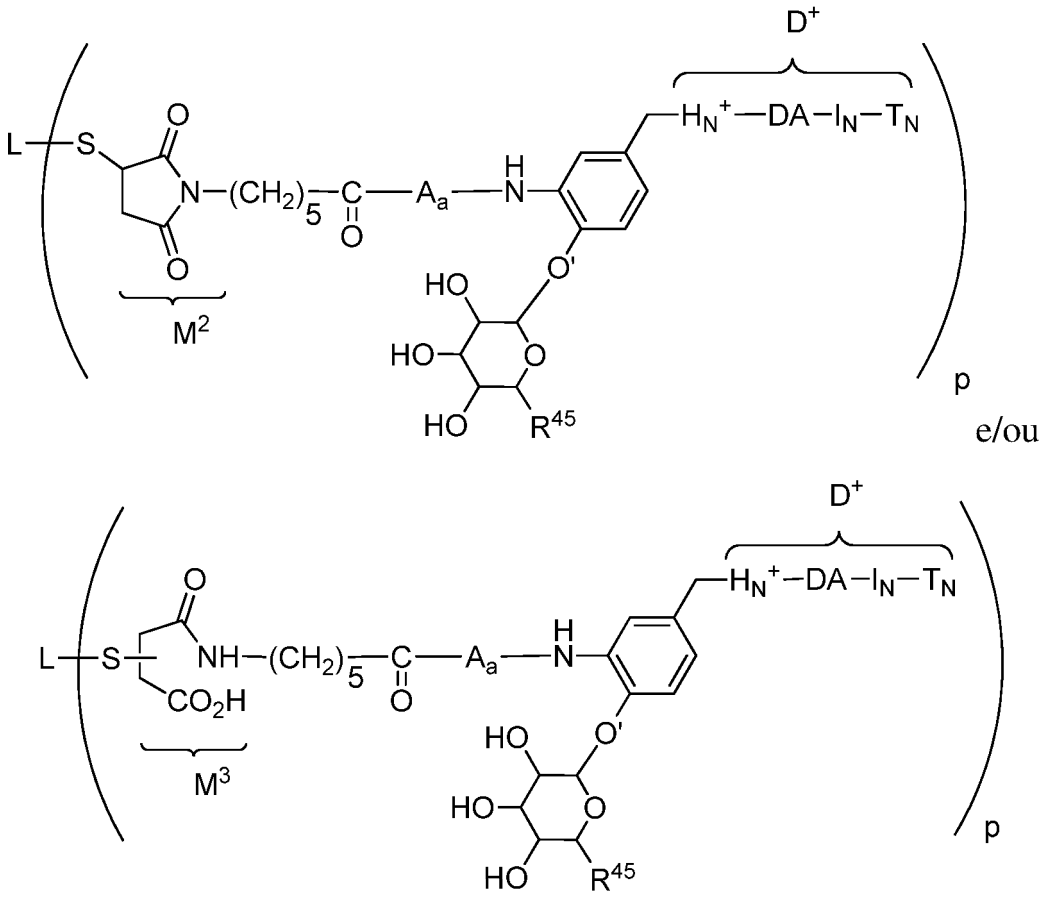
e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$; BU é $–CH_2\text{-}NH_2$, opcionalmente protonado; R^{a2} é hidrogênio; e

-O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade NAMPT de fármaco (D^+) quaternizada como um composto de NAMPTi desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco e em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem uma estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

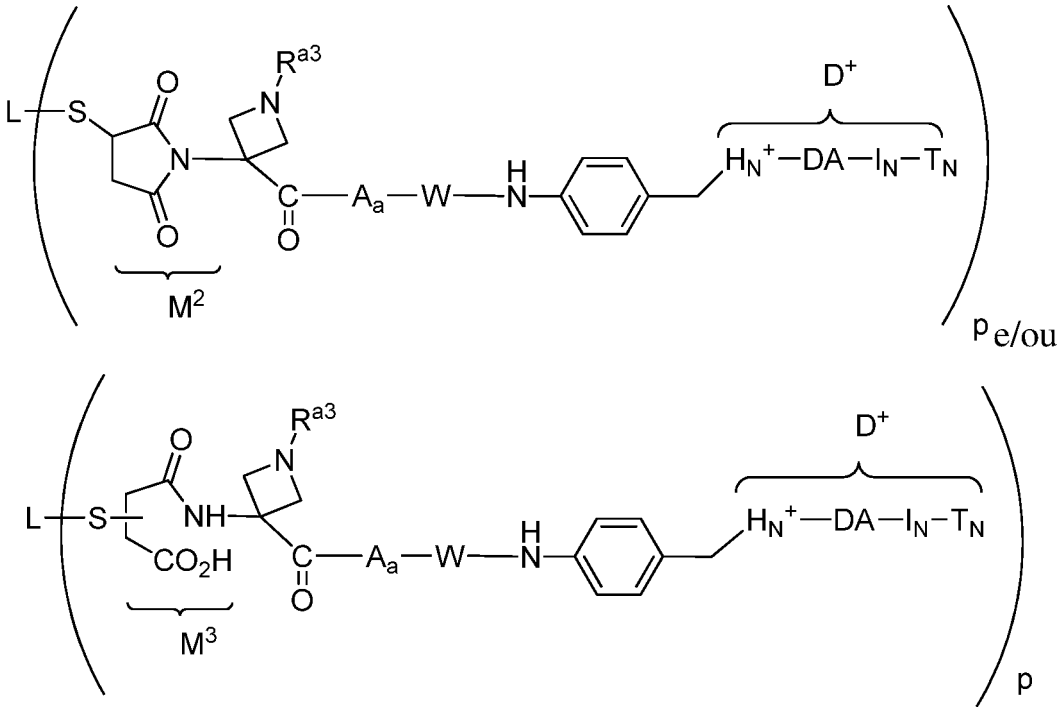
[00482] 51. A composição Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 37, em que a composição é representada pela estrutura de:



e/ou

na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$; e -O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade NAMPT de fármaco (D^+) quaternizada como uma unidade O composto de NAMPTi desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco, em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

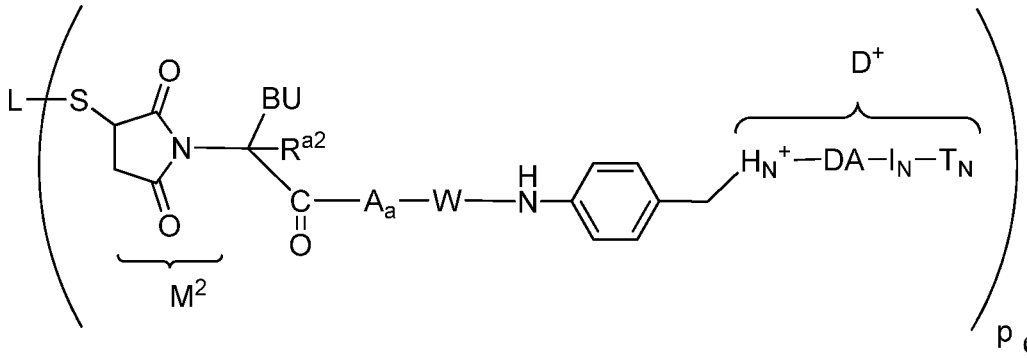
[00483] 52. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 36, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



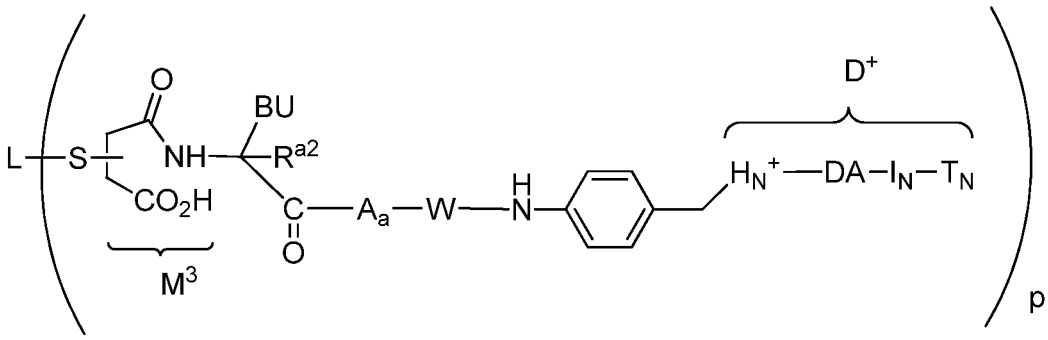
na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que W é uma unidade clivável de peptídeo; R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente-(C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O) 1-36-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado; e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi ou um derivado do mesmo desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco, em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00484] 53. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 36, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



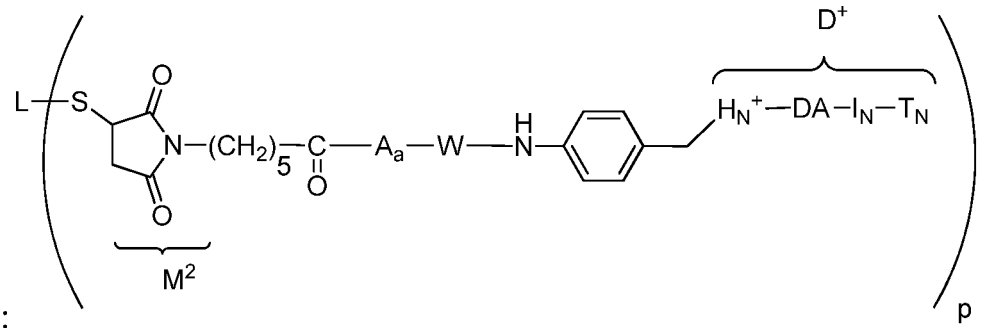
e/ou



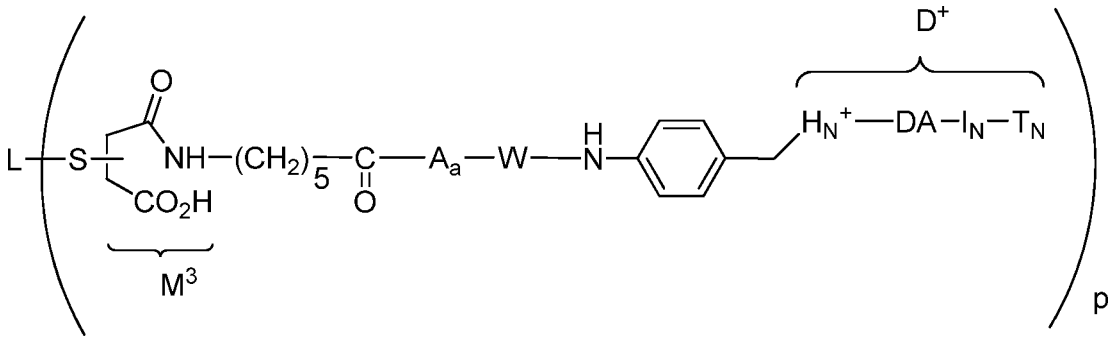
na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que W é uma unidade clivável de peptídeo; BU é $–CH_2-NH_2$, opcionalmente protonado; R^{a2} é hidrogênio;

e em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto do Conjugado Ligante-Fármaco, em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

[00485] 54. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 37, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou

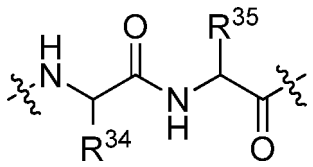


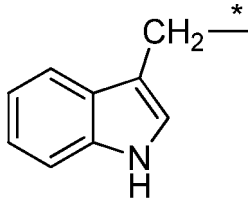
na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que W é uma unidade clivável de peptídeo, em que a ação da protease na unidade clivável de peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco, em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o p é substituído por p'.

[00486] 55. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades anteriores, em que W é uma Unidade Clivável de Peptídeo, sendo que essa unidade é compreendida de um dipeptídeo, em que o dipeptídeo fornece um sítio de reconhecimento para uma protease reguladora ou lisossômica para clivagem pela dita protease da ligação W-J' ou da ligação W-NH quando J' é -NH dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição, de modo a iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como composto de NAMPTi desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto do Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído pelo subscrito p'.

[00487] 56. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 55, em que W tem ou é composto da estrutura de:



em que R^{34} é benzila, metila, isopropila, isobutila, sec-butila, -CH(OH) CH_3 ou tem a estrutura de  , em que o asterisco indica o sítio de fixação covalente à cadeia principal do dipeptídeo; e R^{35} é metila, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3NH$ (C=O) NH_2, $-(CH_2)_3NH$ (C=NH)NH_2 ou $-(CH_2)_2CO_2H$; em que o dipeptídeo fornece um sítio de reconhecimento para uma protease e em que as linhas onduladas indicam os pontos de ligação covalente do dipeptídeo na estrutura que representa a composição do Conjugado Ligante-Fármaco.

[00488] 57. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 55, em que o dipeptídeo é selecionado a partir do grupo que consiste em --Phe-Lys-, -Val-Ala-, -Val-Lys-, -Ala-Lys-, -Val-Cit-, -Phe-Cit-, -Leu-Cit-, -Ile-Cit-, -Phe-Arg- e -Trp-Cit-, em que Cit é citrulina.

[00489] 58. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 1 a 57, em que A ou uma subunidade da mesma é –LP (PEG)-.

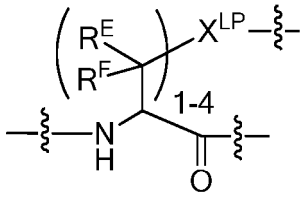
[00490] 59. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 58, em que –LP- ou uma subunidade da mesma é um ácido aminoalcanodioico, um ácido diaminoalcanoico, um ácido alcanodioico substituído por enxofre, um ácido aminoalcanoico substituído por enxofre, um diaminoalcanol, um aminoalcanodiol, um ácido alcanodioico substituído por hidroxila, um ácido aminoalcanoico substituído por hidroxila ou um resíduo de aminoalcanol substituído por enxofre, opcionalmente substituído, em que o enxofre substituído está na forma reduzida ou oxidada.

[00491] 60. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da

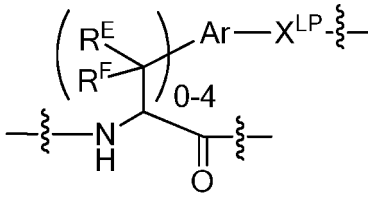
modalidade 58, em que –LP- ou uma subunidade da mesma é um resíduo de aminoácido lisina, arginina, asparagina, glutamina, ornitina, citrulina, cisteína, homocisteína, penicilamina, treonina, serina, ácido glutâmico, ácido aspártico, tirosina, histidina ou triptofano, em que o aminoácido está na configuração D ou L.

[00492] 61. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 58, em que L^P ou uma subunidade da mesma é selecionada a partir do grupo que consiste em lisina, ácido glutâmico, ácido aspártico, cisteína, penicilamina, serina ou treonina na configuração estereoquímica D ou L da mesma.

[00493] 62. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 58, em que –LP- ou uma subunidade da mesma tem a estrutura da fórmula L^P-1 ou L^P-2:



(LP-1)



(LP-2)

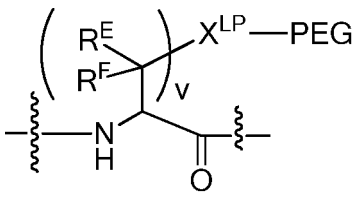
ou um sal do mesmo, em particular, um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que X^{LP} é selecionado a partir do grupo que consiste em – –O-, -NR^{LP}-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -C(=O)-, -C(=O)N(R^{LP})-, -N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-, -N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})- e C_3-C_8 heterociclo; em que cada R^{LP} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, ou dois dentre R^{LP}, junto dos átomos de carbono aos quais estão ligados e átomos intervenientes do mesmo, definem um C_5-C_6 heterociclo e qualquer R^{LP} restante é conforme definido anteriormente; Ar é um C_6-C_{10} arileno ou um C_5-C_{10} heteroarileno, opcionalmente substituído;

cada R^E e R^F é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -H, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_6 alquileno opcionalmente substituído, C_6-C_{10} arileno opcionalmente

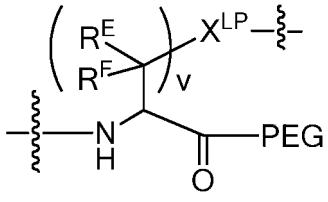
substituído e C_5-C_{10} heteroarileno opcionalmente substituído ou R^E e R^F junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados definem um C_3-C_6 espiro-carbociclo opcionalmente substituído, ou R^E e R^F de átomos de carbono adjacentes junto desses átomos e quaisquer átomos de carbono intervenientes definem um C_5-C_6 carbociclo opcionalmente substituído por qualquer R^E e R^F restante como definido anteriormente; e

em que uma das linhas onduladas indica o sítio de ligação covalente de uma Unidade de PEG e as outras linhas onduladas indicam a ligação covalente da fórmula L^P-1 ou fórmula L^P-2 dentro da estrutura que representa a composição de Conjugado Ligante-Fármaco.

[00494] 63. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco-Ligante da modalidade 58, em que -LP (PEG)- tem a estrutura da fórmula L^P-3 ou fórmula L^P-4:



(LP-3)



(LP-4),

ou um sal da mesma, em particular, um sal da mesma farmaceuticamente aceitável, em que o subscrito v é um número inteiro que está em uma faixa de 1 a 4; X^{LP} é selecionado a partir do grupo que consiste em –O-, -NR^{LP}-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -C(=O)-, -C(=O)N(R^{LP})-, -N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-, -N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})- e C_3-C_8 heterociclo; em que cada R^{LP} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, ou dois de R^{LP}, junto de os átomos de carbono aos quais estão ligados e seus átomos intervenientes, definem um C_5-C_6 heterociclo e qualquer R^{LP} restante é conforme definido anteriormente; Ar é um C_6-C_{10} arileno ou um C_5-C_{10} heteroarileno, opcionalmente substituído;

cada R^E e R^F é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -H, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_6

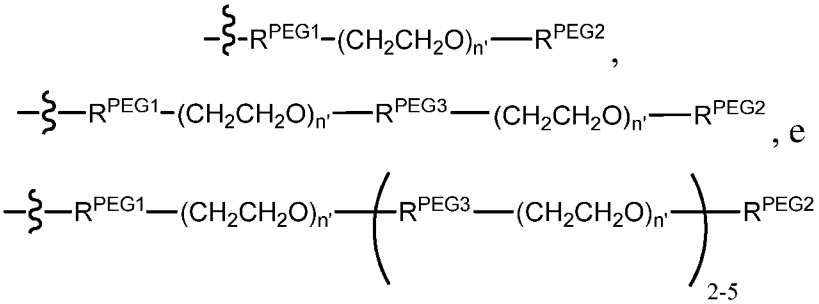
alquileno opcionalmente substituído, C_6-C_{10} arileno opcionalmente substituído e C_5-C_{10} heteroarileno opcionalmente substituído ou R^E e R^F junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados definem um C_3-C_6 espiro-carbociclo opcionalmente substituído, ou R^E e R^F de átomos de carbono adjacentes junto desses átomos e quaisquer átomos de carbono intervenientes definem um C_5-C_6 carbociclo opcionalmente substituído por qualquer R^E e R^F restante como definido anteriormente; ou

em que a cadeia lateral de -[C(R^E)(R^F)]v-X^{LP}- é fornecida por uma cadeia lateral de aminoácido natural ou não natural; e em que uma das linhas onduladas indica o sítio de ligação covalente de uma Unidade de PEG e as outras linhas onduladas indicam a ligação covalente da fórmula L^P-1 ou fórmula L^P-2 dentro da estrutura que representa a composição do conjugado do fármaco.

[00495] 64. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 62 ou 63, em que R^E e R^F são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em -H e -C_1-C_4 alquila.

[00496] 65. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 62, 63 ou 64, em que X^{LP} é selecionado a partir do grupo que consiste em –O-, -NH, -S- e -C(=O)-.

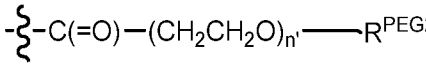
[00497] 66. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 58 a 65, em que o PEG tem a estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em



em que a linha ondulada indica o sítio de ligação ao X^{LP} da Unidade Conectora Paralela (LP); subscrito n' varia independentemente de 1 a

72; R^{PEG1} é uma unidade de anexo PEG opcional; R^{PEG2} é uma unidade de cobertura PEG; e RPEG3 é uma unidade de acoplamento PEG.

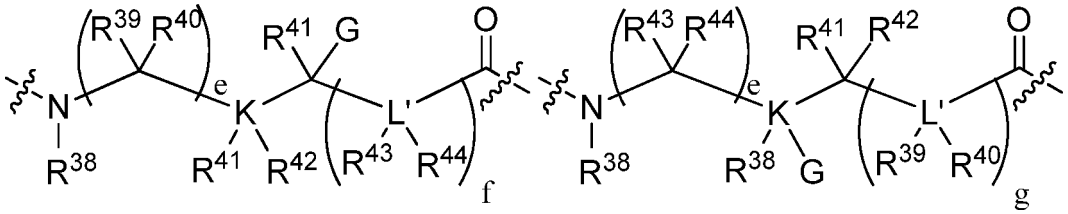
[00498] 67. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 58 a 65, em que $-X^{LP}$-PEG tem a estrutura de:



,

em que o subscrito n' é 8, 12 ou 24 e R^{PEG2} é H ou $-CH_3$.

[00499] 68. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 1 a 67, em que A ou uma subunidade da mesma tem a estrutura da fórmula (3) ou da fórmula (4):



(3), (4)

em que as linhas onduladas indicaram fixação covalente dentro da estrutura da composição; em que K e L' são independentemente C, N, O ou S, desde que, quando K ou L' são O ou S, R^{41} e R^{42} a K ou R^{43} e R^{44} a L' estejam ausentes e, quando K ou L' são N, um dentre R^{41}, R^{42} a K ou um dentre R^{42}, R^{43} a L' esteja ausente e desde que dois L' adjacentes não sejam selecionados independentemente como N, O ou S; em que os subscritos e e f são números inteiros selecionados independentemente que estão em uma faixa de 0 a 12, e o subscrito g é um número inteiro que está em uma faixa de 1 a 12;

em que G é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -OH, -ORPR, $-CO_2H$, CO_2RPR, em que R^{PR} é uma proteção adequada ou G é -N (R^{PR}) (R^{PR}), em que R^{PR} é independentemente um grupo protetor ou R^{PR} juntos formam um grupo protetor adequado,

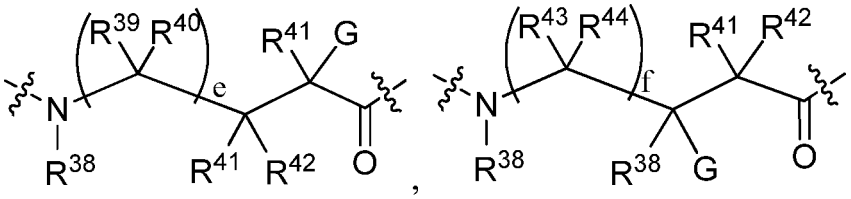
ou G é -N(R^{45})(R^{46}), em que um dentre R^{45}, R^{46} é hidrogênio ou R^{PR}, em que R^{PR} é um grupo protetor adequado, e o outro é hidrogênio ou

C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída; em que R38 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

R^{39}-R^{44} são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída, ou R^{39}, R^{40} junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados ou R^{41}, R^{42}, junto de K ao qual os dois estão ligados quando K é um átomo de carbono, definem um C_3-C_6 carbociclo, e R^{41}-R^{44} são conforme descrito no presente documento ou R^{43}, R^{44}, junto de L', ao qual os dois estão ligados quando L' é um átomo de carbono definido um C_3-C_6 carbociclo e R^{39}-R^{42} são conforme descrito no presente documento, ou R^{40} e R^{41}, ou R^{40} e R^{43}, ou R^{41} e R^{43}, junto do átomo ou heteroátomo de carbono ao qual ambos estão ligados e os átomos que interferem entre esses átomos de carbono e/ou heteroátomos definem um C_5-C_6 carbociclo ou um C_5-C_6 heterociclo e R^{39}, R^{44} e o restante de R^{40}-R^{43} são conforme descrito no presente documento, desde que, quando K for O ou S, R^{41} e R^{42} estejam ausentes e, quando K for N, um dentre R^{41}, R^{42} esteja ausente e, quando L' for O ou S, R^{43} e R^{44} estejam ausentes e, quando L' for N, um dentre R^{43}, R^{44} esteja ausente ou

ou A, ou uma subunidade da mesma, seja um resíduo ácido que contém alfa-amino, beta-amino ou outro resíduo ácido que contém amina.

[00500] 69. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 68, em que a fórmula (3) ou a fórmula (4) tem a estrutura da fórmula (3a) ou a fórmula (4a):



(3a) (4a)

em que os subscritos e e f são independentemente 0 ou 1,

70. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer

uma das modalidades 1 a 69, em que a Unidade de Ligante é um anticorpo, definindo assim uma Unidade de Ligante de anticorpo de um Conjugado Anticorpo-Fármaco (ADC),

em que a porção direcionada da Unidade de Ligante do anticorpo é um antígeno acessível por superfície celular de células anormais que tem capacidade para internalização celular quando ligada ao composto de ADC da composição e está presente em maior número de cópias nas células anormais em comparação às células normais distantes do sítio das células anormais.

[00501] 71. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer ruma das modalidades 1 a 69 em que a Unidade de Ligante é um ligante cognato de um receptor acessível por superfície celular em uma célula anormal que tem capacidade para internalização celular quando ligado a um composto de Conjugado Ligante-Fármaco e em que o receptor está presente em maior número de cópias nas células anormais em comparação a células normais.

[00502] 72. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 1 a 69 em que a Unidade de Ligante é um anticorpo, desse modo, definindo uma Unidade de Ligante de anticorpo de um Conjugado Anticorpo-Fármaco (ADC), em que a porção direcionada pela Unidade de Ligante de anticorpo é um antígeno acessível por superfície celular de uma célula epitelial vascular próxima das células anormais, em que o dito antígeno tem capacidade para internalização celular do ADC ligado e está presente em maior número de cópias nas ditas células em comparação às células epiteliais normais distantes do sítio das células anormais.

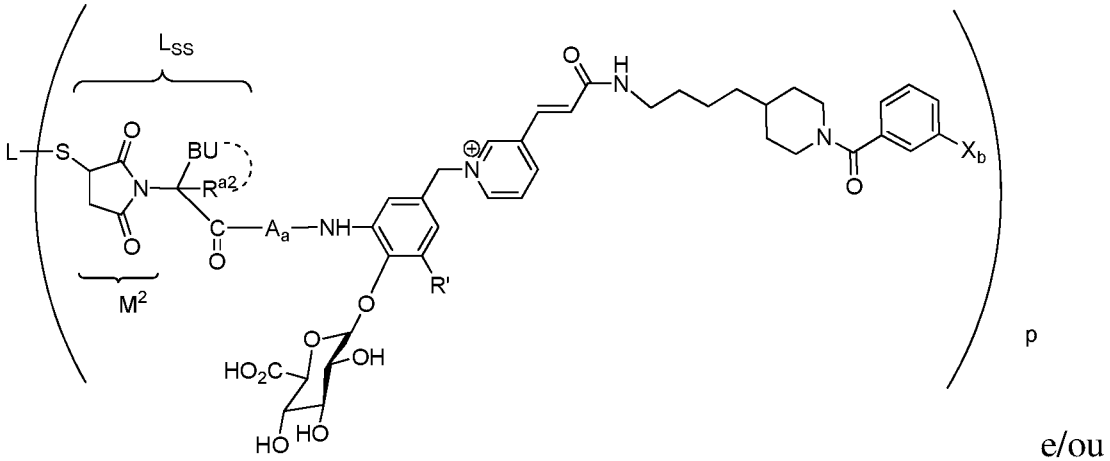
[00503] 73. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer uma das modalidades 1 a 72, em que o subscrito p é cerca de 2, cerca de 4 ou cerca de 8.

[00504] 74. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco de qualquer

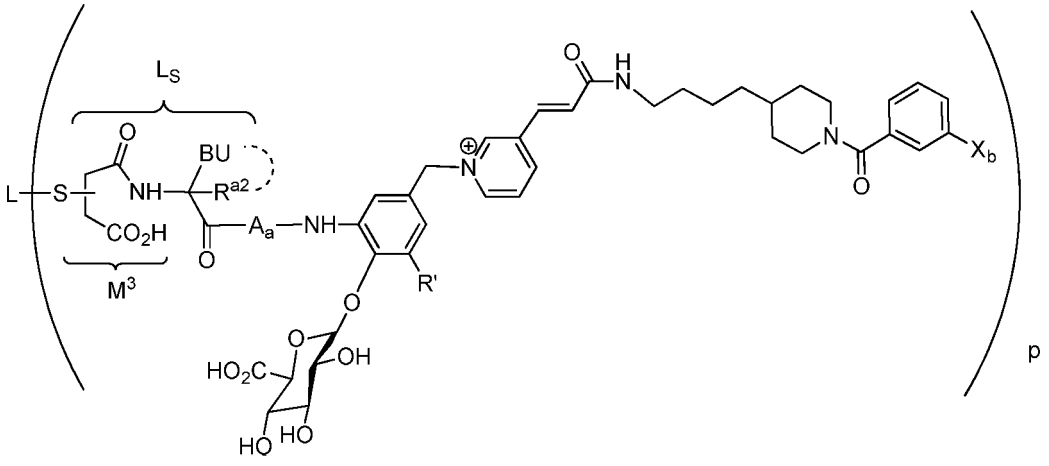
uma das modalidades anteriores na qual está presente uma porção de succinimida (M^2) ou amida de ácido succínico (M^3), a Unidade de Ligante é a de um anticorpo ou de um fragmento de ligação a antígeno do mesmo, definindo assim uma Unidade de Ligante de anticorpo, em que o átomo de enxofre da Unidade de Ligante de anticorpo ligado à porção de ácido succínico (M^2) ou à porção de amida de ácido succínico (M^3) é o de um resíduo de cisteína do anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

[00505] 75. A composição de Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 74, em que o resíduo de cisteína é um resíduo de cisteína introduzido na cadeia pesada ou cadeia leve do anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

[00506] 76. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 1, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:

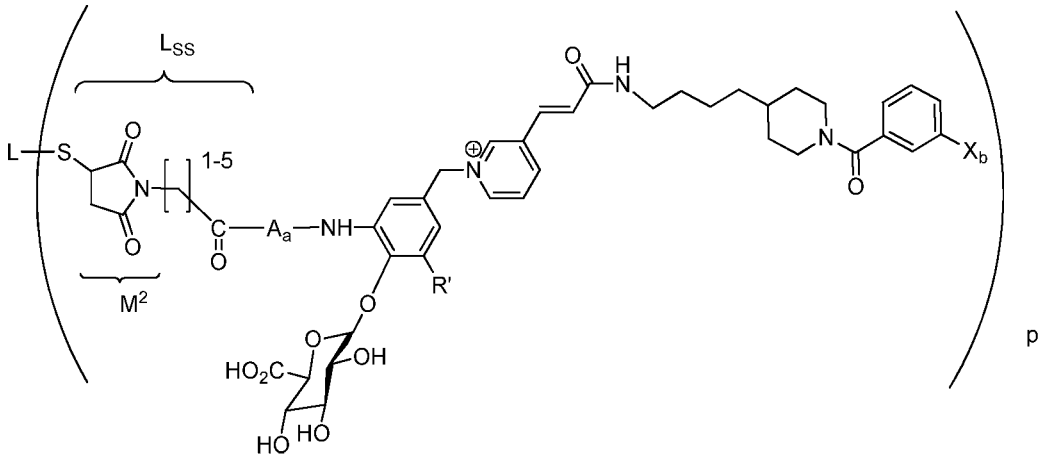


e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que L é um anticorpo, definindo assim uma Unidade de Ligante de anticorpo de um Conjugado Anticorpo-Fármaco (ADC), e S é um átomo de enxofre do anticorpo; o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido; BU é uma Unidade Básica acíclica, de modo que a linha da curva pontilhada esteja ausente e R^{a2} é hidrogênio, ou BU, junto de R^{a2} como C_1-C_6 alquila e o átomo de carbono ao qual os dois estão conectados definem uma Unidade Básica cíclica para que a linha pontilhada curvada esteja presente; e R' é hidrogênio ou $–NO_2$; e X^b é –H, -OH ou $–NH_2$.

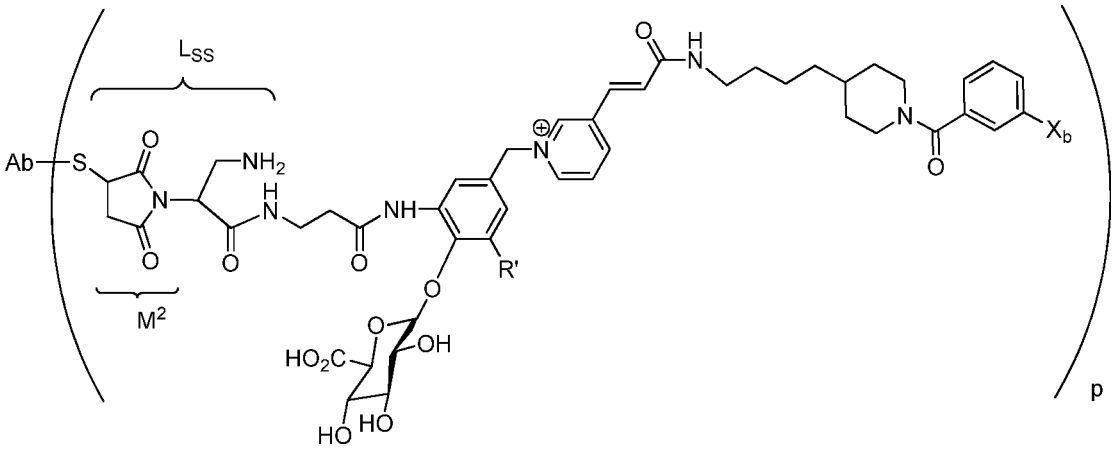
[00507] 77. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 1, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



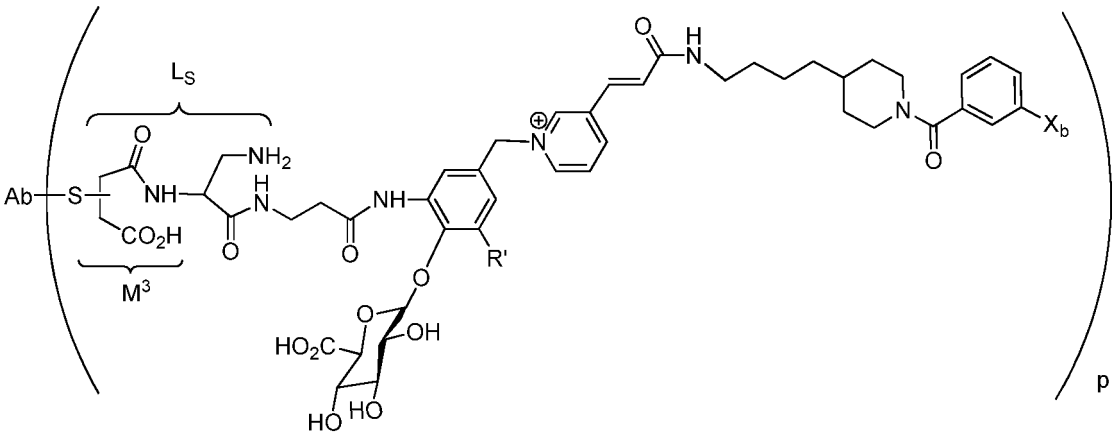
na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

L é um anticorpo, definindo assim uma Unidade de Ligante de Anticorpo de um Conjugado Anticorpo-Fármaco (ADC), e S é um átomo de enxofre do anticorpo; o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido; e R' é hidrogênio ou $–NO_2$; e X^b é –H, -OH ou $–NH_2$.

[00508] 78. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 76, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:

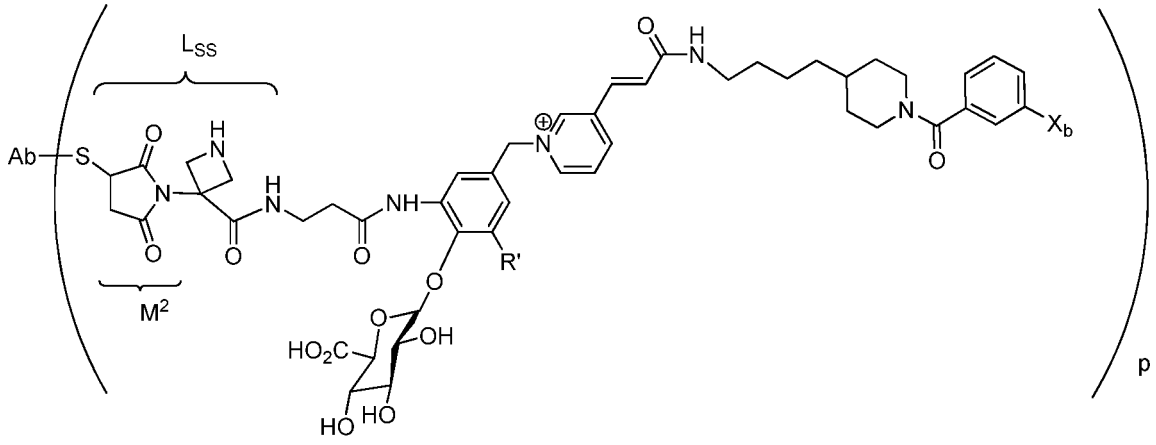


e/ou

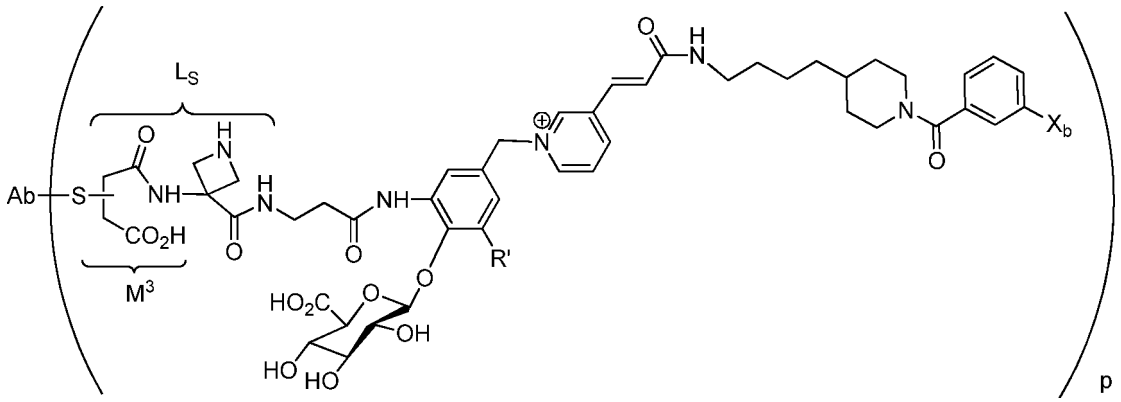


na(s) forma(s) de sal, em particular na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que Ab é uma Unidade de Ligante de anticorpo; S é um átomo de enxofre do anticorpo; e subscrito p é cerca de 8.

[00509] 79. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 76, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:

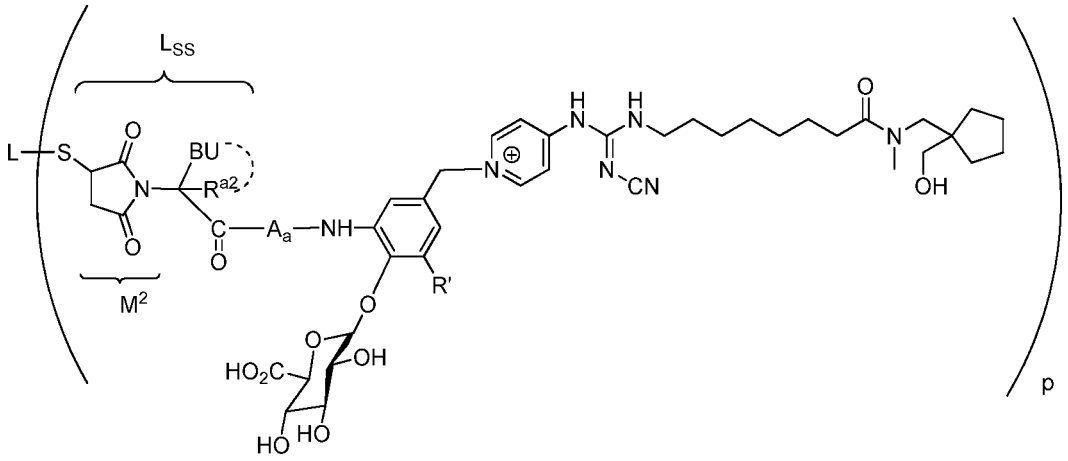


e/ou

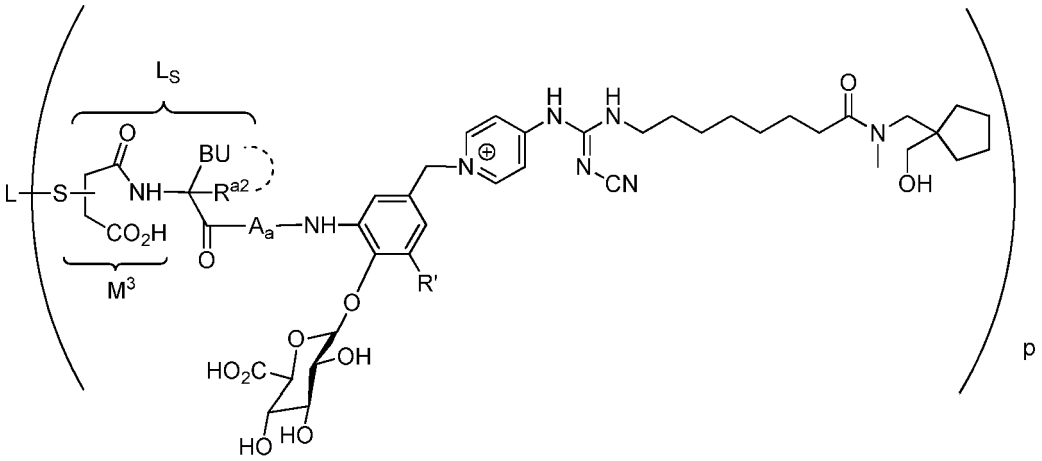


na(s) forma(s) de sal, em particular na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que Ab é uma Unidade de Ligante de anticorpo; S é um átomo de enxofre do anticorpo; e subscrito p é cerca de 8.

[00510] 80. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 1, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



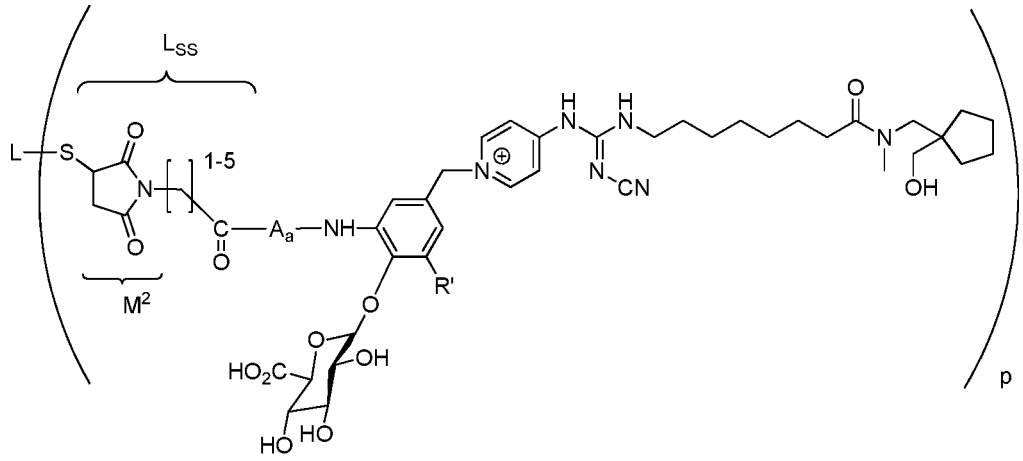
na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal

farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que L é um anticorpo, definindo assim uma Unidade de Ligante de anticorpo de um Conjugado Anticorpo-Fármaco (ADC) e S é um átomo de enxofre do anticorpo; o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido;

BU é uma Unidade Básica acíclica, de modo que a linha da curva pontilhada esteja ausente, e R^{a2} é hidrogênio ou BU, junto de R^{a2} como C_1-C_6 alquila e o átomo de carbono ao qual os dois estão conectados definem uma Unidade Básica cíclica para que a linha pontilhada curvada é presente; e

R' é hidrogênio ou $–NO_2$; e X^b é –H, -OH ou $–NH_2$.

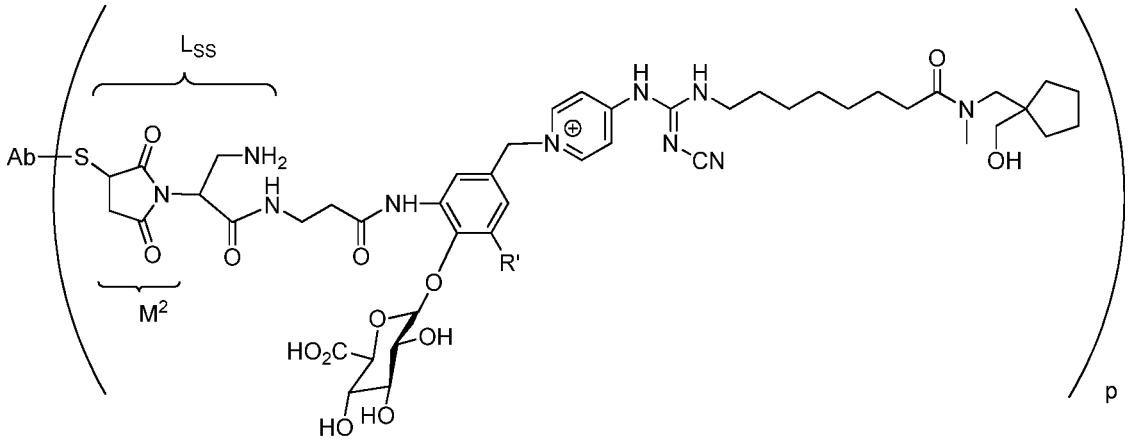
[00511] 81. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 1, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



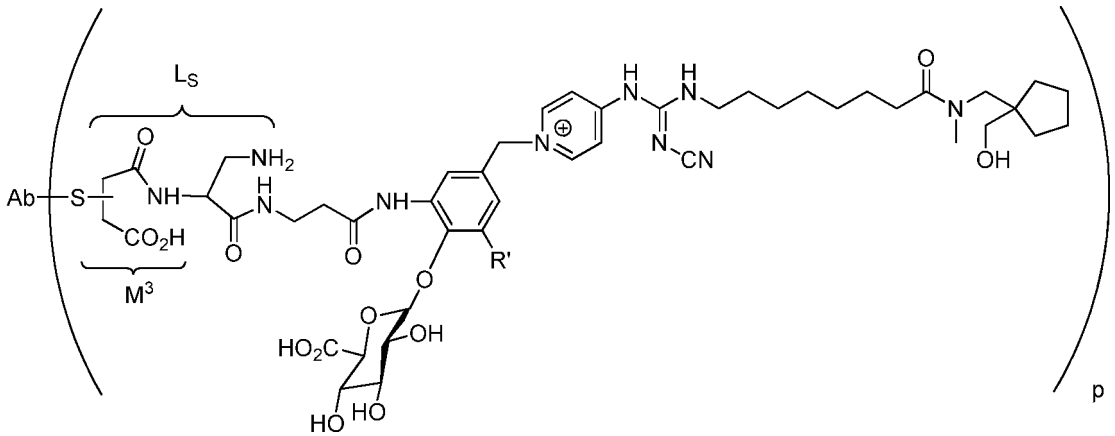
na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que L é um anticorpo, definindo assim uma Unidade de Ligante de anticorpo de um Conjugado Anticorpo-Fármaco (ADC) e S é um átomo de enxofre do anticorpo; o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido;

R' é hidrogênio ou $–NO_2$; e X^b é –H, -OH ou $–NH_2$.

[00512] 82. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 80, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:

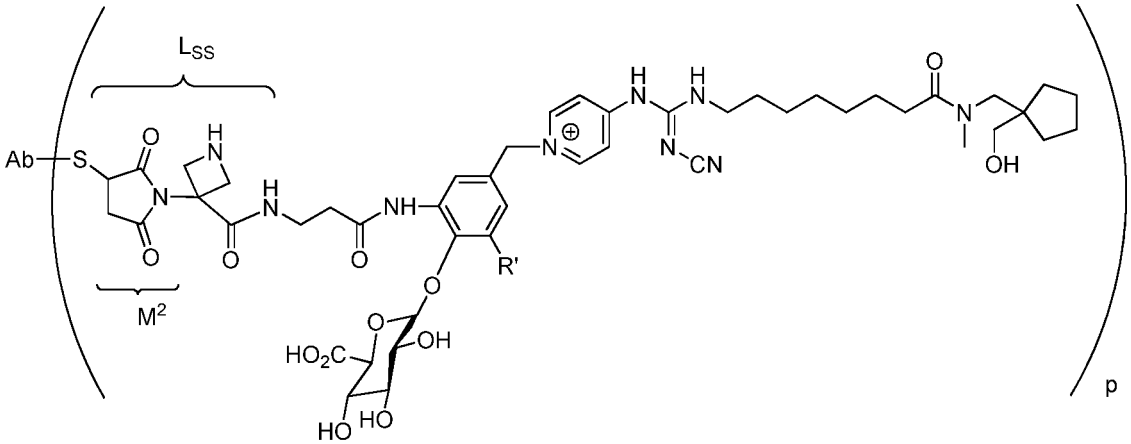


e/ou

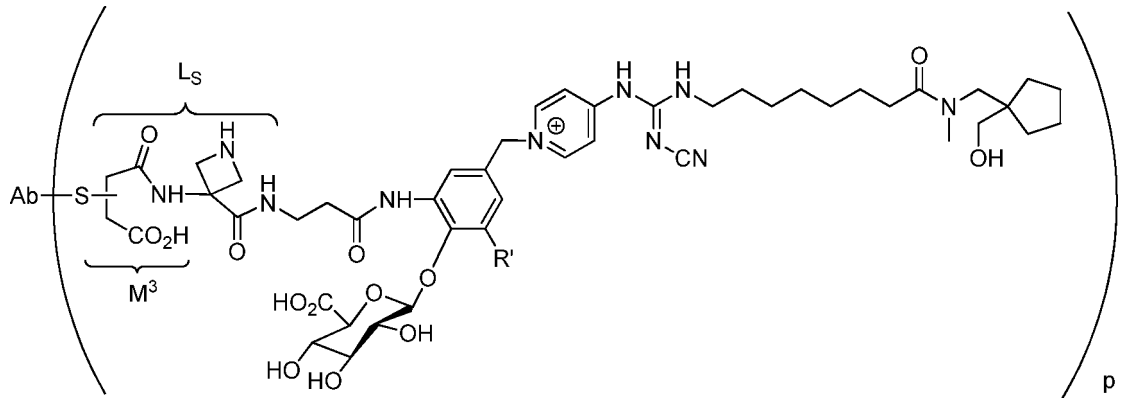


na(s) forma(s) de sal, em particular na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que Ab é uma Unidade de Ligante de anticorpo; S é um átomo de enxofre do anticorpo; e subscrito p é cerca de 8.

[00513] 83. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 80, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:

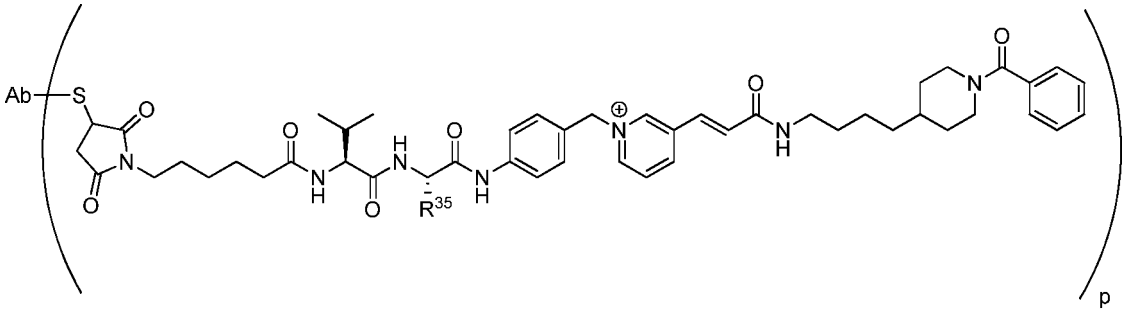


e/ou

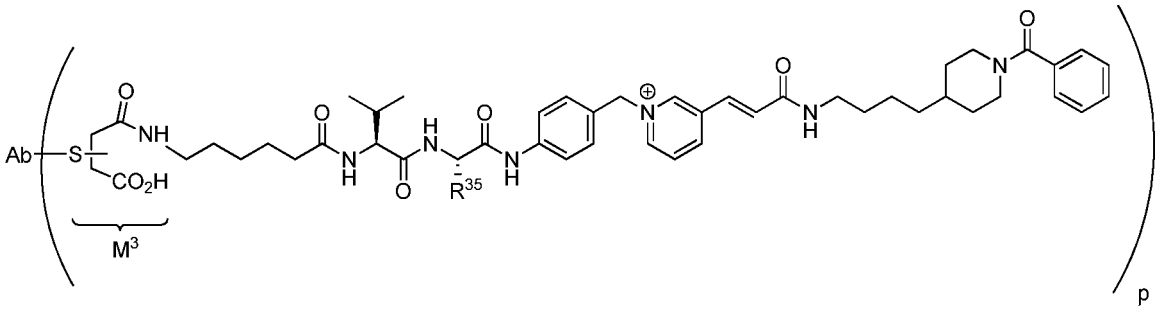


na(s) forma(s) de sal, em particular na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que Ab é uma Unidade de Ligante de anticorpo; S é um átomo de enxofre do anticorpo; e subscrito p é cerca de 8.

[00514] 84. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 1, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:

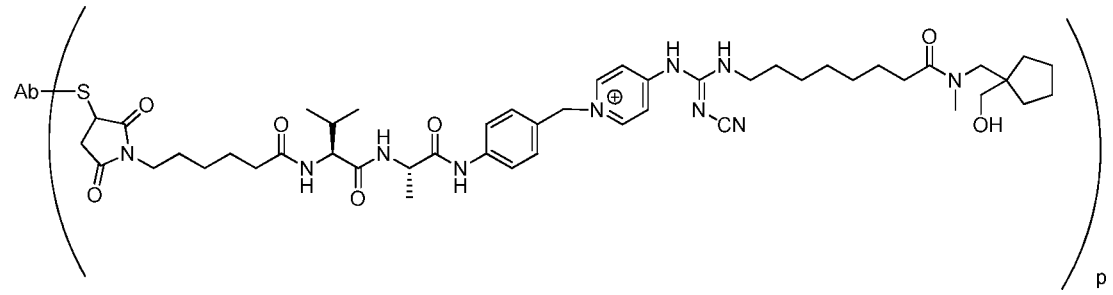


e/ou

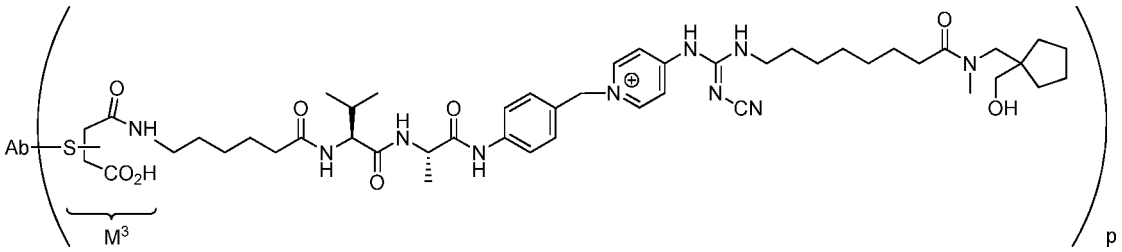


na(s) forma(s) de sal, em particular na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que Ab é uma Unidade de Ligante de anticorpo; S é um átomo de enxofre do anticorpo; e subscrito p é cerca de 8.

[00515] 85. A composição do Conjugado Ligante-Fármaco da modalidade 1, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que Ab é uma Unidade de Ligante de anticorpo; S é um átomo de enxofre do anticorpo; e subscrito p é cerca de 8.

[00516] 86. Uma formulação que compreende um Conjugado Ligante-Fármaco ou um Conjugado Anticorpo-Fármaco de qualquer uma das modalidades 1 a 85 e um, dois, três ou mais excipientes.

[00517] 87. A formulação da modalidade 86, em que a formulação é uma formulação farmaceuticamente aceitável ou um precursor da mesma.

[00518] 88. A formulação da modalidade 87, em que o precursor da formulação farmaceuticamente aceitável é um sólido adequado para reconstituição como uma solução para injeção intravenosa a um indivíduo.

[00519] 89. A formulação da modalidade 87, em que a formulação farmaceuticamente aceitável é um líquido adequado para injeção intravenosa a um indivíduo.

[00520] 90. A formulação de qualquer uma das modalidades 86 a 89, em que o Conjugado Ligante-Fármaco ou Conjugado Anticorpo-Fármaco está presente na formulação em uma quantidade eficaz para o tratamento de uma doença ou afecção hiperproliferativa.

[00521] 91. Um método para tratar uma doença ou afecção

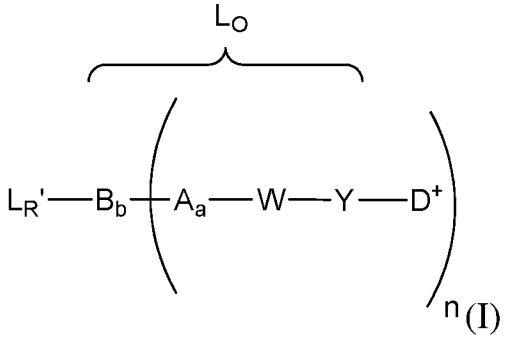
hiperproliferativa que compreende a etapa de administração a um paciente com a dita doença ou condição de uma quantidade eficaz de um Conjugado Ligante-Fármaco ou Conjugado Anticorpo-Fármaco de qualquer uma das modalidades 1 a 85.

[00522] 92. O método da modalidade 91, em que a doença ou afecção hiperproliferativa é um câncer.

[00523] 93. O método da modalidade 92, em que o câncer é um tumor sólido.

[00524] 94. Um método para inibir a multiplicação de uma célula tumoral ou célula cancerosa ou para causar apoptose em uma célula tumoral ou cancerosa, expondo-se a dita célula com uma quantidade eficaz de uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco ou Conjugado Anticorpo-Fármaco de qualquer uma das modalidades 1 a 85.

[00525] 95. Um composto de Conector de Fármaco representado pela Fórmula I:



na forma de sal, particularmente na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que L_O, conforme indicado, é um conector opcional que está presente;

W é uma Unidade Clivável de Peptídeo, ou W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W'), em que W' representa uma porção de carboidrato com ligação glicosídica a Y através de um heteroátomo opcionalmente substituído; e Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação compreendida de um porção de PAB ou do tipo PAB; D^+ é uma Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada fixada covalentemente ao

restante da estrutura de composição de Fórmula 1 através de um átomo de nitrogênio aromático estrutural quaternizado de um C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída ou um átomo de nitrogênio estrutural não aromático quaternizado de um átomo de nitrogênio estrutural não aromático quaternizado de uma C_9-C_{24} heterociclila parcialmente insaturada ou parcialmente aromática opcional substituída,

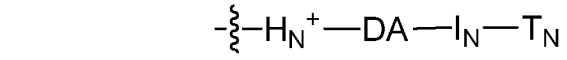
em que a ação não enzimática ou enzimática em W/W' do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco tem capacidade para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi compreendido de uma C_5-C_{24} ou C_9-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída pelo átomo de nitrogênio estrutural quaternizado anteriormente;

L_R' é um conector primário que tem um grupo funcional capaz de formar uma ligação covalente a uma unidade de direcionamento que se torna a Unidade de Ligante de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de Fórmula I, no qual o índice p é substituído pelo índice p', em que os outros grupos variáveis são como definidos para essa fórmula.

[00526] os subscritos a e b são independentemente 0 ou 1, indicando a ausência ou presença, respectivamente, de A ou B; o subscrito n é 1, 2, 3 ou 4; A é uma primeira Unidade Esticadora opcional; B é uma Unidade de ramificação, quando o subscrito b é 1 e o subscrito n é 2, 3 ou 4 ou B está ausente, de modo que o subscrito b seja 0, quando o subscrito n é 1, em que cada um dentre A e B é uma unidade única selecionada independentemente ou é opcionalmente compreendida de ou consiste em duas, três ou quatro subunidades selecionadas independentemente; e subscrito p é um número que está em uma faixa de 1 a 24 e subscrito p' é um número inteiro que está em uma faixa de 1 a 24.

[00527] 96. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 95,

em que a Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada é representada pela estrutura geral de:



na forma de sal, particularmente na forma de sal farmaceuticamente aceitável,

em que H_N^+ é uma Unidade Frontal de NAMPT quaternizada como o componente quaternizado de D^+ em que a C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída ou C_9-C_{24} heterociclica parcialmente insaturada ou parcialmente aromática opcionalmente substituída desse componente é compreendida de um sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros, em que um átomo de nitrogênio estrutural do mesmo é o sítio de quaternização para L_O, conforme indicado pela linha ondulada até H_N^+;

DA é uma Unidade de Doador-Aceitador em que a Unidade de Doador-Aceitador é ou é compreendida de um grupo funcional de doador ou aceitador de ligações de hidrogênio e está ligada a um átomo estrutural de carbono na posição 2 ou 3 do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio ou na posição 3 ou 4 do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros, com ciclização formal opcional de DA de volta a um átomo de carbono estrutural adjacente do sistema de anel que contém nitrogênio com 6 membros através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído introduzido ou um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre opcionalmente substituído, resultando em um sistema de 6,5 ou 6,6 anéis fundidos parcialmente insaturados, parcialmente aromáticos ou completamente aromáticos.

[00528] em que a dita ligação de DA está em relação a um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém 5 ou 6 membros e em que a dita ciclização

formal ao átomo de carbono adjacente do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros retém substancialmente a capacidade de ligação de hidrogênio do grupo funcional de doador ou aceitador de DA na ausência da dita ciclização;

I_N é uma Unidade de Interconexão, em que a Unidade de Interconexão é ou é compreendida de -X_1-$[C(=O)]_{0,1}$-, –X_1-$S(=O)_{1,2}$-, –X_2-C_6-C_{24} arileno-$[C(=O)]_{0,1}$-, –X_2-C_6-C_{24} arileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, -X_2-C_6-C_{24} arileno-O-, -X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-$[C(=O)_{0,1}]$-, –X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, -X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-O- ou -X_2-C_3-C_{20} heterociclo-$[C(=O)_{0,1}]$-, em que o arileno, heteroarileno e heterociclo são substituídos opcionalmente; e em que X_1 é C_5-C_7 arileno substituído opcionalmente; e X_2 está ausente ou é um C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído.

[00529] T_N é uma Unidade Traseira de NAMPT, em que a Unidade Traseira de NAMPT é ou é compreendida de um resíduo de aminoálcool opcionalmente substituído ou um resíduo de ácido carboxílico-álcool cujo nitrogênio amino ou carbono carbonila está ligado à I_N ou T_N é ou é compreendido de uma porção de benzamida opcionalmente substituída ou de um bioisóstero cujo átomo de nitrogênio da amida está ligado à I_N com ciclização opcional desse átomo de volta a I_N ou ao restante de T_N ou T_N é ou é compreendido de uma C_6-C_{24} arila, C_5-C_{24} heteroarila ou uma combinação das mesmas selecionadas independentemente na forma de uma biarila da qual um átomo aromático está ligado à I_N ou ao restante de T_N;

e em que T_N ou o restante da mesma está ligado à I_N, em que o dito restante é um C_2-C_7 heteroalquileno opcionalmente substituído ou um C_5-C_6 heterociclo opcionalmente substituído, e

em que a ação enzimática em W/W' do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparada a partir do composto de Conector de Fármaco libera a Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como

um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N -T_N, em que H_N é uma Unidade Frontal de NAMPT que é uma C_5-C_{24} ou C_9-C_{24} heteroarila totalmente aromática, opcionalmente substituída, compreendida de um sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros com o átomo de nitrogênio estrutural quaternizado anteriormente, e os outros grupos variáveis são conforme definidos anteriormente, em que H_N- ou H_N-DA- do composto de NAMPTi tem capacidade para interagir com o homodímero de NAMPT enzimaticamente competente no seu sítio de ligação à nicotinamida.

[00530] 97. O composto de Conector Fármaco da modalidade 96, em que a Unidade Frontal de NAMPT (H_N) é um mimético de piridina e H_N^+ é a Unidade na qual um átomo de nitrogênio aromático estrutural do mimético de piridina é quaternizado.

[00531] 98. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 96 ou 97, em que a Unidade de Doador-Aceitador (DA) é compreendida de um grupo funcional amida opcionalmente substituído ou por um bioisóstero.

[00532] 99. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 96, em que H_N-DA é um mimético de nicotinamida e H_N^+-DA é aquele mimético em que um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático de H_N^+ com nitrogênio com 5 ou 6 membros é quaternizado.

[00533] 100. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 96 em que o sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros da Unidade Frontal de NAMPT (H_N) é o de piridina com ciclização opcional de DA de volta para o sistema de anel aromático de piridina através de um oxigênio aromático introduzido, enxofre ou um átomo de nitrogênio opcionalmente substituído, de modo que a H_N contenha um sistema de anel aromático 6-5 e H_N^+ seja a unidade na qual o sistema de anel aromático de piridina é quaternizado em seu átomo de nitrogênio estrutural,

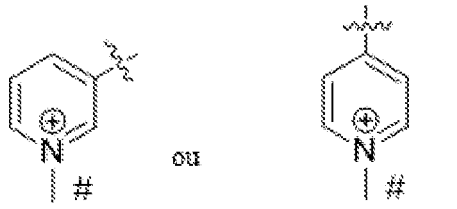
[00534] 101. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 96 a 100, em que a H_N da Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada liberada como um composto de NAMPTi tem capacidade para interagir com Phe 193 em um monômero de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente e/ou Tyr 18 'do outro monômero, em que os monômeros de NAMPT têm a sequência de aminoácidos da sequência de referência NCBI NP_005737.1.

[00535] 102. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 101, em que a(s) dita(s) interação(ões) da Unidade Frontal de NAMPT ocorre através do empilhamento π-π com as cadeias laterais aromáticas de Phe 193 e/ou Tyr 18'.

[00536] 103. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 96, em que a Unidade Frontal de NAMPT tem a estrutura de:

,

ou um sal da mesma, em particular um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e H_N^+ tem a estrutura de



,

na forma de sal, particularmente na forma de sal farmaceuticamente aceitável,

em que o sinal de cerquilha (#) indica o ponto de fixação covalente a L_O; a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à DA e um átomo de carbono aromático adjacente é o sítio da dita ciclização formal opcional por DA a H_N/H_N^+.

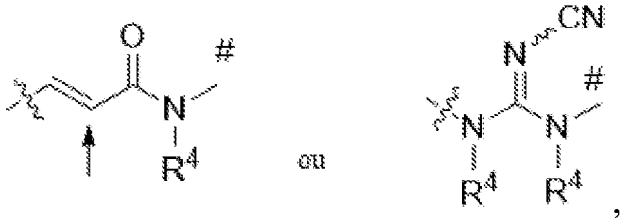
[00537] 104. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma

das modalidades 2 a 97, em que a Unidade de Aceitador-Doador (DA) é uma unidade DA de acrilamida, opcionalmente ciclizada em um átomo de carbono estrutural adjacente do sistema de anel aromático que contém nitrogênio com H_N/H_N^+ ao qual está fixado ou é um bioisóstero de amida.

[00538] 105. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 96 a 104, em que a Unidade de Doador-Aceitador (DA) da Unidade Quaternizada de fármaco NAMPT (D^+) ao ser liberada como um composto de NAMPTi tem capacidade para interagir com um ou mais resíduos de aminoácidos de um monômero de NAMPT de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente selecionado a partir do grupo que consiste em Asp 219, Ser 241, Val 242 e Ser 275, em que o monômero de NAMPT tem a sequência de aminoácidos da Sequência de Referência NCBI NP_005737.1.

[00539] 106. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 105, em que a(s) interação(ões) de DA é(são) hidrogênio que se liga direta ou indiretamente através de rede(s) de ligação de hidrogênio que envolve(m) a intermediação de moléculas de água.

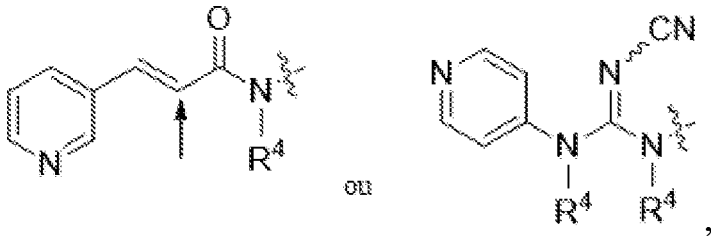
[00540] 107. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 96 a 104, em que a Unidade de Doador-Aceitador (DA) tem a estrutura de:



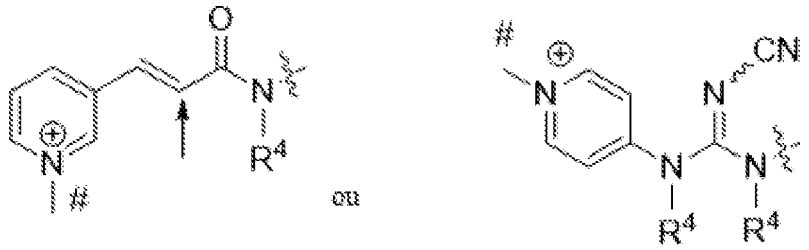
respectivamente, ou um sal da mesma, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, em que cada R^4 é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; DA é ciclizada opcionalmente para H_N/H_N^+, em que a dita ciclização é para o átomo de carbono sp^2 da Unidade de DA de acrilamida próxima ao carbono carbonila (conforme indicado)

através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído ou um heteroátomo aromático opcionalmente substituído; a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a H_N/H_N^+, e o átomo de carbono indicado adjacente ao mesmo é o sítio da dita ciclização opcional pela DA de acrilamida; e o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente à I_N.

[00541] 108. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 101, em que H_N-DA- tem a estrutura de:



ou um sal da mesma, em particular um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e H_N^+DA tem a estrutura de



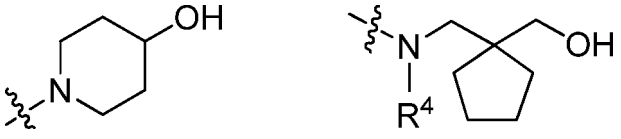
na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que R^4 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; e o sinal de cerquilha (#) indica o ponto de ligação covalente ao L_O; a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N, e em que o átomo de carbono sp^2 próximo ao carbono carbonila é o sítio (conforme indicado) da ciclização opcional para H_N/H_N^+ através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído ou heteroátomo aromático opcionalmente substituído.

[00542] 109. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 96 a 18 em que a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) ou -I_N-T_N- da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada na liberação como

um composto de NAMPTi tem capacidade para interagir com um ou mais resíduos de aminoácido de um monômero de NAMPT de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente selecionado a partir do grupo que consiste em Ile 309, Pro 307, Val 350, Ile 378 e Ala 379, em que o monômero de NAMPT tem a sequência de aminoácidos da Sequência de Referência NCBI NP_005737.1.

[00543] 110. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 96 a 108, em que T_N ou $-I_N-T_N-$ da Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada na liberação como um composto de NAMPTi tem capacidade para interagir com um ou mais resíduos de aminoácidos de um monômero de NAMPT de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente selecionado a partir do grupo que consiste em Tyr 188, Lys 189, Ala 379, Asn 377, Glu 376, Val 350, Arg 349 e Pro 307, em que o monômero de NAMPT tem a sequência de aminoácidos da Sequência de Referência NCBI NP_005737.1.

[00544] 111. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 96 a 108, em que a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) é uma unidade de aminoálcool que tem a estrutura de:

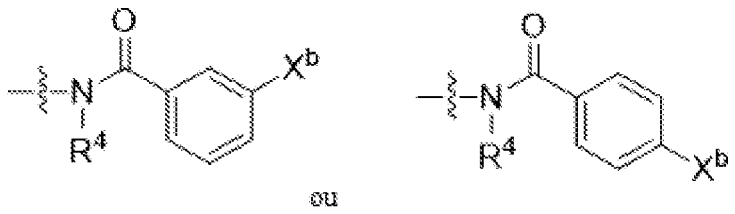


em que R^4 é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N.

[00545] 112. O composto de Conector de Fármaco, de qualquer uma das modalidades de 96 a 108, em que a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) é ou é compreendida de uma benzamida opcionalmente substituída ligada covalentemente a I_N ou ao restante de T_N, através do átomo de nitrogênio da amida.

[00546] 113. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 112, em que a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) é uma porção benzamida que tem

a estrutura de:

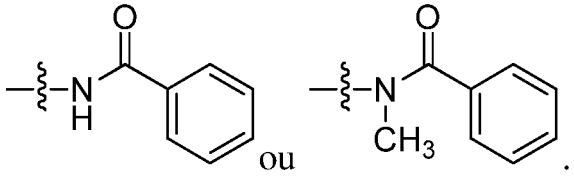


ou

,

em que X^b é –H, halogênio, -OH, C_1-C_4 alcóxi opcionalmente substituído, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída ou $–NH_2$, opcionalmente substituído; R^4 é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N; e em que a porção de benzamida é opcionalmente ciclizada para I_N, em que o nitrogênio da amida da porção de benzamida é o sítio da dita ciclização, de modo que R^4 seja substituído por uma ligação covalente.

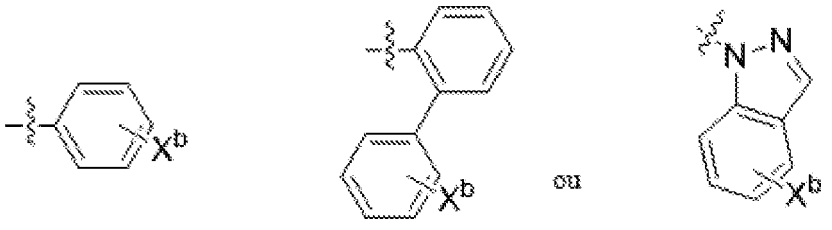
[00547] 114. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 113, em que a porção benzamida tem a estrutura de:



ou .

[00548] 115. O composto de Conector de Fármaco das modalidades 2 a 108, em que a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) é ou é compreendida de uma porção de (hetero)arila ou biarila opcionalmente substituída.

[00549] 116. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 115, em que a Unidade Traseira de NAMPT é uma porção arila, heteroarila ou biarila que tem uma estrutura que tem:



ou

,

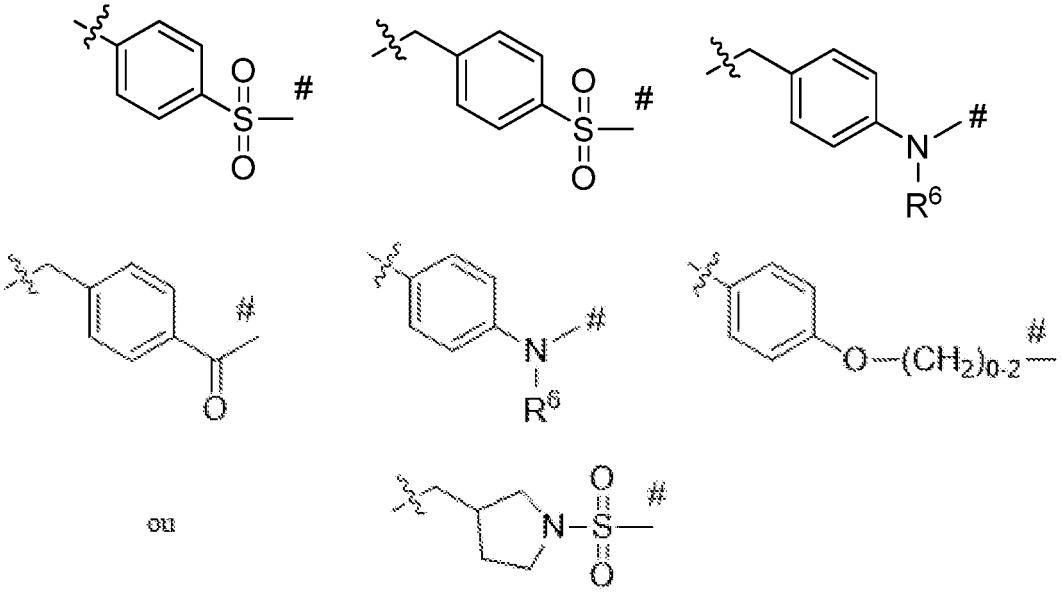
respectivamente, ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X^b é –H, halogênio, -OH, C_1-

C_4 alcóxi opcionalmente substituído, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída ou $-NH_2$ opcionalmente substituída; a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N.

[00550] 117. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 9 a 116, em que a I_N da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada na liberação como um composto de NAMPTi tem capacidade para interagir com um ou mais aminoácidos de um monômero de NAMPT de um homodímero de NAMPT enzimaticamente competente selecionado a partir do grupo que consiste em Val 242, Ile 309, Ile 351 e His 191 de NAMPT, em que o monômero de NAMPT tem a sequência de aminoácidos da Sequência de Referência NCBI NP_005737.1.

[00551] 118. O composto de Conector de Fármaco qualquer uma das modalidades 96 a 116, em que I_N é $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ ou $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$.

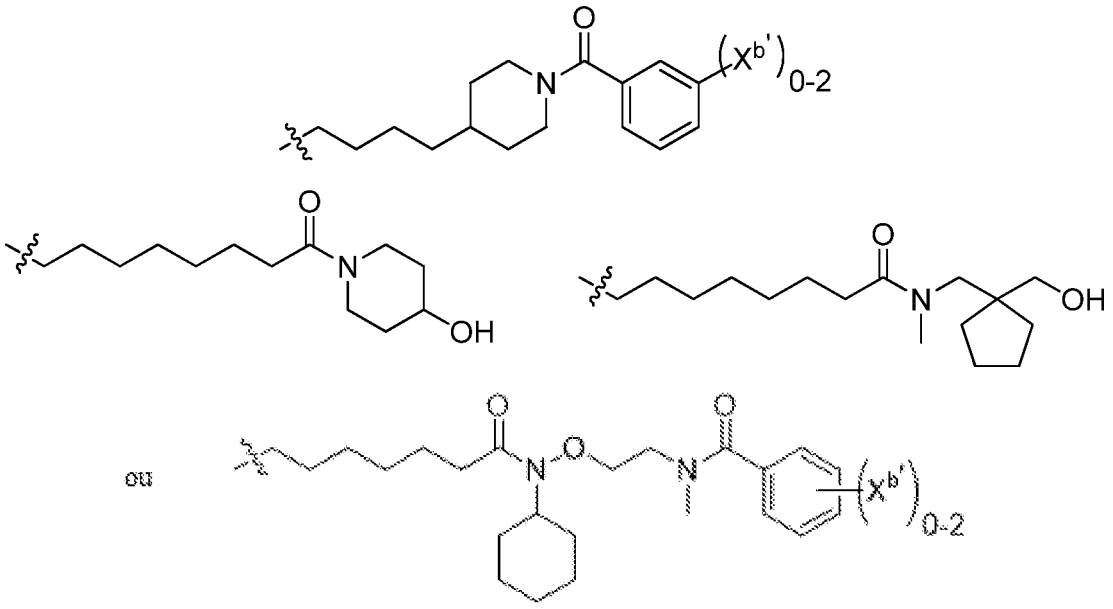
[00552] 119. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 96 a 116, em que I_N tem a estrutura de:



em que a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à DA e o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente a T_N; e R^6 é hidrogênio, C_1-C_4 alquila, $-CH_2CH=C(CH_3)_2$, ou $-CH_2-C\equiv CH$.

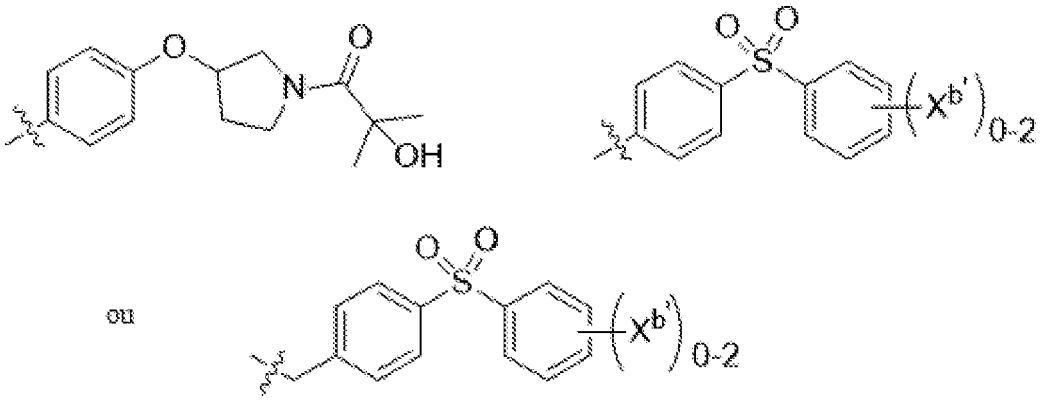
[00553] 120. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma

das modalidades 96 a 108, em que -I_N-T_N tem a estrutura de:



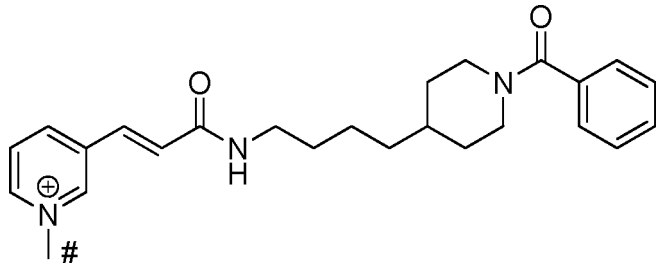
em que $X^{b'}$ quando presente é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, C_1-C_4 alcóxi opcionalmente substituído, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída e $–NH_2$, opcionalmente substituído; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao DA.

[00554] 121. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 96 a 108, em que -I_N-T_N tem a estrutura de:



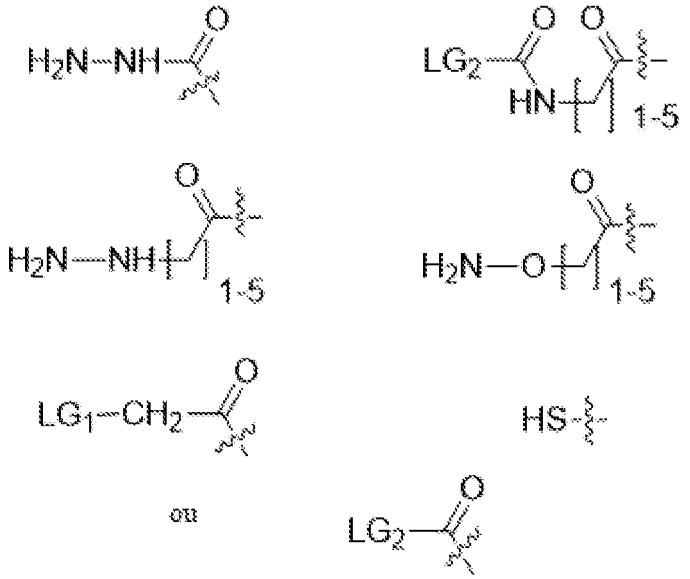
em que $X^{b'}$, caso esteja presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em -OH e NH_2, opcionalmente substituído e halogênio, desde que, quando o subscrito n for 2, um dentre X^b seja –OH ou -NH_2, opcionalmente substituído ou halogênio e o outro seja halogênio; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao DA.

[00555] 122. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 96 em que a Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada tem a estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de quaternização por L_O.

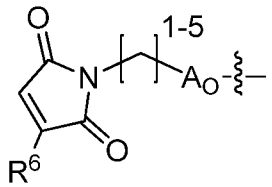
[00556] 123. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 95 a 122, em que L_R'- tem a estrutura de:



ou um sal do mesmo, em particular, um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, em que LG_1 é um grupo de saída para deslocamento nucleofílico por um nucleófilo de agente de direcionamento; LG_2 é um grupo de saída para formação de ligação amida a um agente de direcionamento, ou –OH para fornecer um ácido carboxílico ativável para formação de ligação amida a um agente de direcionamento; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao restante da estrutura do composto de

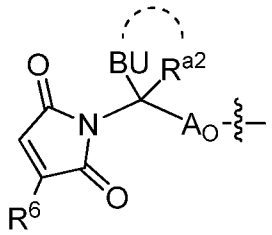
Conector de Fármaco.

[00557] 124. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 95 a 122, em que L_R'- tem a estrutura de:



[00558] Em que R^6 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída; A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao restante da estrutura do composto de Conector de Fármaco.

[00559] 125. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 95 a 122, em que L_R'- tem a estrutura de:

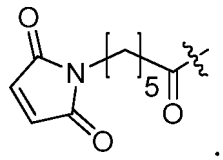


ou um sal do mesmo, em que L é uma Unidade de Ligante e o átomo de enxofre indicado (#) é da Unidade de Ligante; e R^6 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída; A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional; BU é uma Unidade Básica; R^{a2} é C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituída; a linha pontilhada curvada indica ciclização opcional, de modo que na ausência da dita ciclização;

BU seja uma Unidade Básica acíclica ou, na presença da dita ciclização, BU seja uma Unidade Básica ciclizada na qual R^{a2} e BU, junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados, definem um C_3-C_{20} espiro-heterociclo opcionalmente substituído que contém um átomo de nitrogênio básico estrutural de um grupo funcional amina secundária ou terciária de BU, em que o átomo de nitrogênio básico da Unidade Básica acíclica ou Unidade Básica cíclica é opcionalmente protegido adequadamente por um grupo

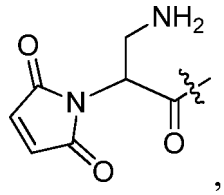
protetor de nitrogênio, dependente do grau de substituição do átomo de nitrogênio básico ou é opcionalmente protonado; e a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao restante da estrutura do composto de Conector de Fármaco.

[00560] 126. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 124, em que L_R'- tem a estrutura de:



.

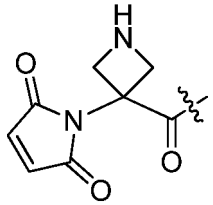
[00561] 127. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 125, em que L_R'- tem a estrutura de:



,

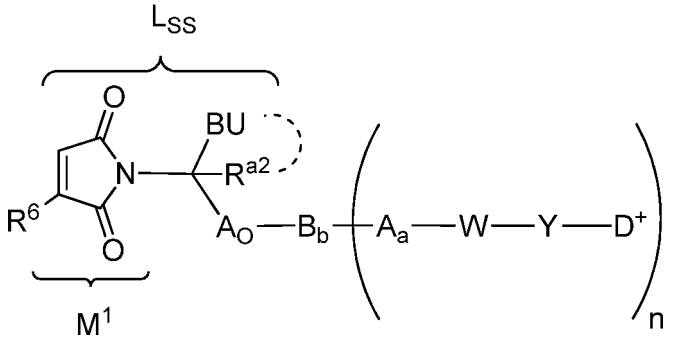
ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável.

[00562] 128. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 125, em que L_R'- tem a estrutura de:

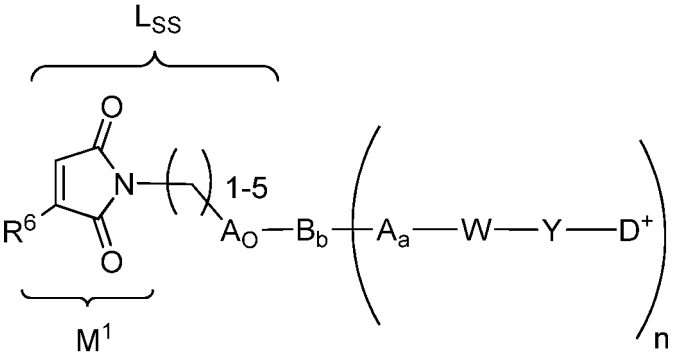


ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável.

[00563] 129. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 95 em que o composto é representado pela estrutura da Fórmula Ia ou Fórmula Ib:



(Fórmula Ia)



(Fórmula Ib)

ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que

R^6 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional; e

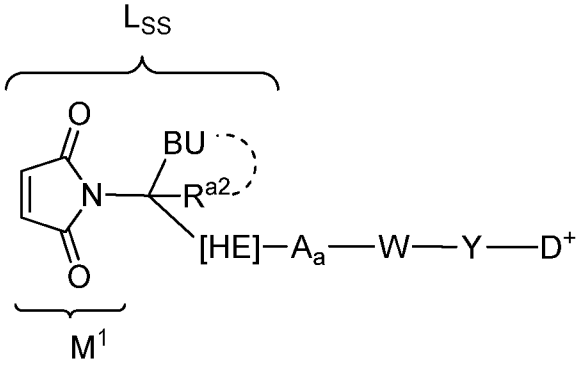
W é uma Unidade Clivável de Peptídeo ou

W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W'), em que W' representa uma porção de carboidrato com ligação glicosídica a Y através de um heteroátomo opcionalmente substituído;

Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação compreendida de uma porção do tipo PAB ou PAB;

em que a ação enzimática sobre W/W' do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

130. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 129, sendo que o composto é representado pela(s) estrutura(s) de:



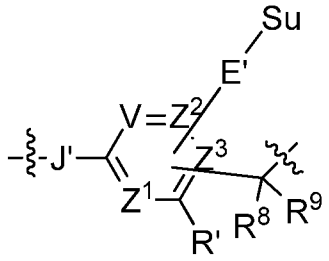
ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que

[HE] como A_O é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional;

W é a Unidade Clivável de Peptídeo e Y é uma Unidade Espaçadora de Autoimolação compreendida de uma porção PAB ou do tipo PAB,

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo, resultando na clivagem da ligação W-J' no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um compostos de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco, ou

W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- que tem a estrutura de:



em que Su é uma porção de carboidrato e -E'- representa um

heteroátomo opcionalmente substituído de uma ligação glicosídica clivável por uma glicosidase de modo que Su-E' seja W' e o restante da estrutura da Unidade de Glicoronídeo seja uma Unidade Espaçadora de autoimolação ligada a W';

J' é um heteroátomo selecionado independentemente opcionalmente substituído;

V, Z^1, Z^2 e Z^3 são independentemente = N- ou =C(R^{24})- em que cada R^{24} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila e C_2-C_{12} alquinila, opcionalmente substituído e halogênio, um grupo de retirada de elétrons, um grupo doador de elétrons, -E'-Su e –C (R^8)(R^9)-,

desde que um e apenas um grupo –C(R^8)(R^9)- e um e apenas um grupo –E'-Su estejam presentes,

em que um dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é –C(R^8)(R^9)- e outro dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é –E'-Su,

desde que as porções –C(R^8)(R^9)- e –E'-Su sejam orto ou para entre si;

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, ou C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila ou C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituída ou C_6-C_{20} arila ou C_5-C_{20} heteroarila opcionalmente substituída ou

R^8 e R^9 junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados definem um C_5-C_{20} carbociclo opcionalmente substituído; e

R' é hidrogênio ou -NO_2, ou outro grupo removedor de elétrons ou –OC_1-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons; e

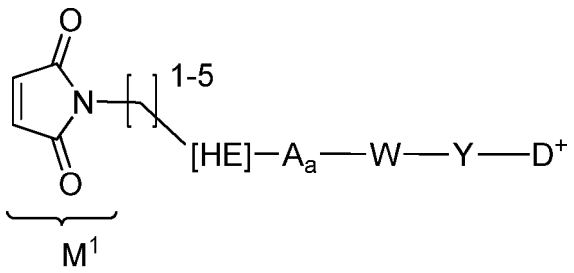
em que a linha ondulada adjacente a J' indica o sítio de ligação covalente da unidade de glicuronídeo a A quando o subscrito a é 1 ou ao conector primário L_{SS} ou L_S indicado quando o subscrito a é 0; e a linha ondulada adjacente à porção –C(R^8)(R^9)- indica o sítio de ligação covalente da Unidade de Glicoronídeo a D^+; e

em que a ação da glicosidase na Unidade de Glicoronídeo, que resulta na clivagem de ligação glicosídica da mesma, inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi do composto de Conector de Fármaco ou uma Unidade de Ligante de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco;

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição da Fórmula 1 na qual o subscrito p é substituído por p'; e

em que o grupo funcional básico da BU é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido.

[00564] 131. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 130, sendo que o composto é representado pela(s) estrutura(s) de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

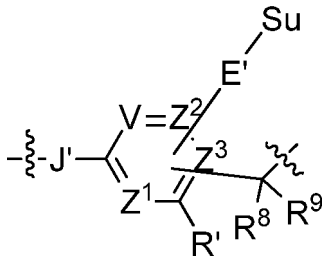
[HE] como A_O é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional;

W é a Unidade Clivável de Peptídeo e Y é uma Unidade Espaçadora de Autoimolação compreendida de uma porção PAB ou do tipo PAB,

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo, que resulta na clivagem da ligação W-J' no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de

Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como composto de NAMPTi, ou

W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- que tem a estrutura de:



em que Su é uma porção de carboidrato e -E'- representa um heteroátomo opcionalmente substituído de uma ligação glicosídica clivável por uma glicosidase de modo que Su-E' seja W' e o restante da estrutura da Unidade de Glicoronídeo seja uma Unidade Espaçadora de autoimolação ligada a W';

J' é um heteroátomo selecionado independentemente opcionalmente substituído;

V, Z^1, Z^2 e Z^3 são independentemente = N- ou =C(R^{24})- em que cada R^{24} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila e C_2-C_{12} alquinila, opcionalmente substituído e halogênio, um grupo de retirada de elétrons, um grupo doador de elétrons, -E'-Su e –C (R^8)(R^9)-,

desde que um e apenas um grupo –C(R^8)(R^9)- e um e apenas um grupo –E'-Su estejam presentes,

em que um dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é –C(R^8)(R^9)- e outro dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é –E'-Su,

desde que as porções –C(R^8)(R^9)- e –E'-Su sejam orto ou para entre si;

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, ou C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila ou C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituída ou C_6-C_{20} arila ou C_5-C_{20} heteroarila opcionalmente substituída ou

R^8 e R^9 junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados definem um C_5-C_{20} carbociclo opcionalmente substituído; e

R' é hidrogênio ou -NO_2, ou outro grupo removedor de elétrons ou –OC_1-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons; e

em que a linha ondulada adjacente a J' indica o sítio de ligação covalente da unidade de glicuronídeo a A quando o subscrito a é 1 ou ao conector primário L_{SS} ou L_S indicado quando o subscrito a é 0; e a linha ondulada adjacente à porção –C(R^8)(R^9)- indica o sítio de ligação covalente da Unidade de Glicoronídeo a D^+; e

em que a ação da glicosidase na Unidade de Glicoronídeo que resulta na clivagem da ligação glicosídica da mesma dentro do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de Unidade NAMPTi,

132. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 129 a 131, em que a Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada é representada pela estrutura geral de:

na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

H_N^+ é uma Unidade Frontal de NAMPT quaternizada como o componente quaternizado de D^+ em que a C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída ou C_9-C_{24} heterocíclica parcialmente insaturada ou parcialmente aromática opcionalmente substituída desse componente é compreendida de um sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros, em que um átomo de nitrogênio estrutural do mesmo é o sítio de quaternização para L_O, conforme indicado pela linha ondulada até H_N^+;

DA é uma Unidade de Doador-Aceitador em que a Unidade de Doador-Aceitador é ou é compreendida de um grupo funcional de doador ou aceitador de ligações de hidrogênio e está ligada a um átomo estrutural de carbono na posição 2 ou 3 do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio ou na posição 3 ou 4 do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros, com ciclização formal opcional de DA de volta a um átomo de carbono estrutural adjacente do sistema de anel que contém nitrogênio com 6 membros através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído introduzido ou um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre opcionalmente substituído, resultando em um sistema de 6,5 ou 6,6 anéis fundidos parcialmente insaturados, parcialmente aromáticos ou completamente aromáticos.

[00565] em que a dita ligação de DA está em relação a um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém 5 ou 6 membros e em que a dita ciclização formal ao átomo de carbono adjacente do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros retém substancialmente a capacidade de ligação de hidrogênio do grupo funcional de doador ou aceitador de DA na ausência da dita ciclização;

I_N é uma Unidade de Interconexão, em que a Unidade de Interconexão é ou é compreendida de -X_1-$[C(=O)]_{0,1}$-, –X_1-$S(=O)_{1,2}$-, –X_2-C_6-C_{24} arileno-$[C(=O)]_{0,1}$-, –X_2-C_6-C_{24} arileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, -X_2-C_6-C_{24} arileno-O-, -X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-$[C(=O)_{0,1}]$-, –X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, -X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-O- ou -X_2-C_3-C_{20} heterociclo-$[C(=O)_{0,1}]$-, em que o arileno, heteroarileno e heterociclo são substituídos opcionalmente;

X_1 é C_5-C_7 alquileno opcionalmente substituído;

X_2 está ausente ou é um C_1-C_4 alquileno opcionalmente

substituído;

T_N é uma Unidade Traseira de NAMPT, em que a Unidade Traseira de NAMPT é ou é compreendida de um resíduo de aminoálcool opcionalmente substituído ou um resíduo de ácido carboxílico-álcool cujo nitrogênio amino ou carbono carbonila está ligado a I_N, ou

T_N é ou é compreendido de uma porção de benzamida opcionalmente substituída ou de um bioisóstero cujo átomo de nitrogênio da amida está ligado à I_N com ciclização opcional desse átomo de volta para a I_N ou ao restante da T_N, ou

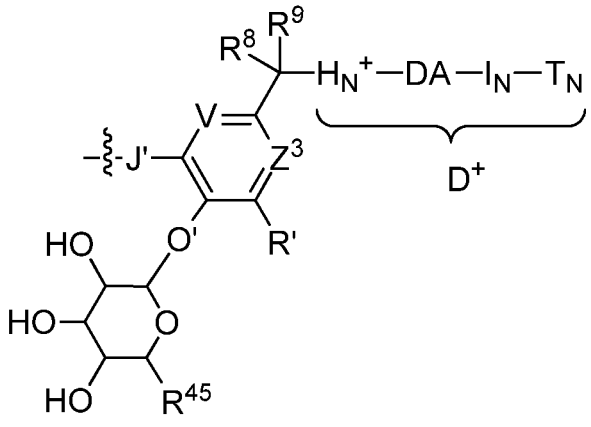
T_N é ou é compreendido de uma C_6-C_{24} arila opcionalmente substituída, C_5-C_{24} heteroarila ou uma combinação das mesmas selecionada independentemente na forma de um biarila, um átomo aromático que está ligado a I_N ou ao restante de T_N; e

em que T_N ou o restante do mesmo está ligado a I_N, em que o dito restante é um C_2-C_7 heteroalquileno opcionalmente substituído ou um C_5-C_6 heterociclo opcionalmente substituído, e

em que a ação enzimática em W/W' do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco libera a Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que H_N é uma Unidade Frontal de NAMPT que é uma C_5-C_{24} ou C_9-C_{24} heteroarila totalmente aromática, opcionalmente substituída compreendida por um sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros que tem o átomo de nitrogênio estrutural quaternizado anteriormente, e os outros grupos variáveis são conforme definidos anteriormente,

em que H_N- ou H_N-DA- do composto de NAMPTi tem capacidade para interagir com o homodímero de NAMPT enzimaticamente competente no sítio de ligação à nicotinamida do mesmo.

[00566] 133. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, em que W-Y é substituída por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- para a qual –Y(W')-D^+ tem a estrutura de:



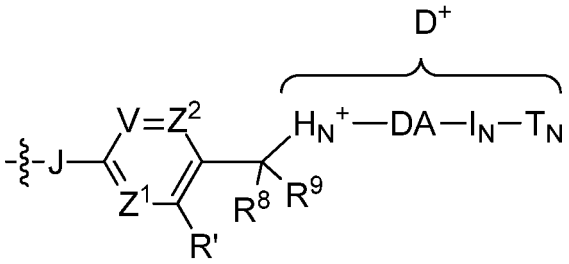
,

na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R' é hidrogênio ou $–NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons; e

R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$,

134. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132 em que W é uma Unidade Clivável de Peptídeo para a qual –Y-D^+ tem a estrutura de:



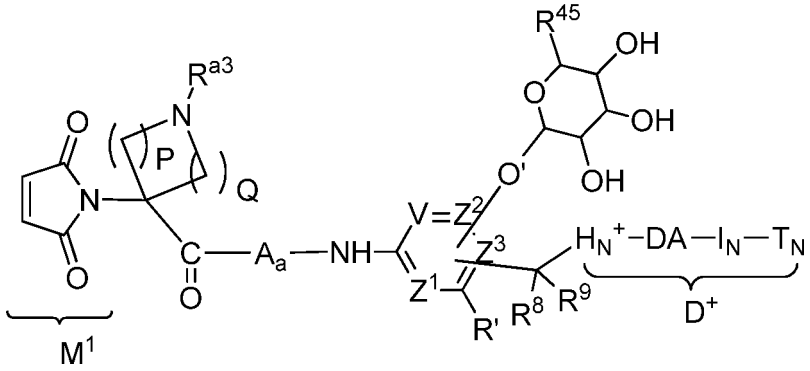
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

R' é hidrogênio ou $–OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

J é um heteroátomo opcionalmente substituído ligado a W, conforme indicado pela linha ondulada, em que a clivagem dessa ligação dentro do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a

partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi da fórmula H_N-DA-I_N-T_N.

[00567] 135. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

o subscrito P é 1, 2, 3 ou 3;

o subscrito Q está em uma faixa de 1 a 6;

R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons;

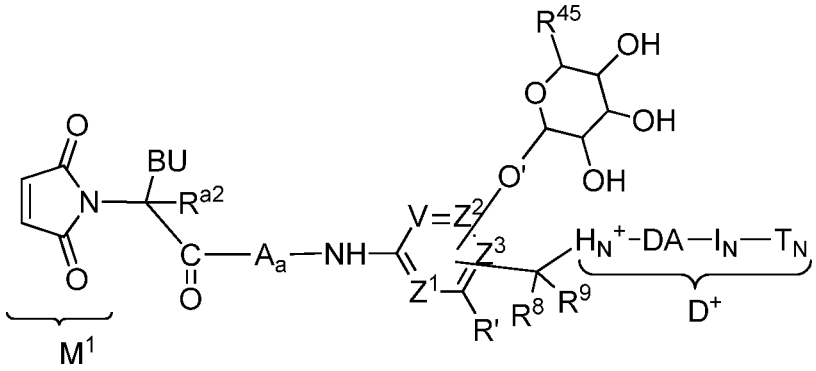
R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{1-36}$-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e

em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado, ou R^{a3} é um grupo protetor amina adequado, e

em que -O'- representa o heteroátomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi.

[00568] 136. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

o subscrito P é 1, 2, 3 ou 3;

o subscrito Q está em uma faixa de 1 a 6;

R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;

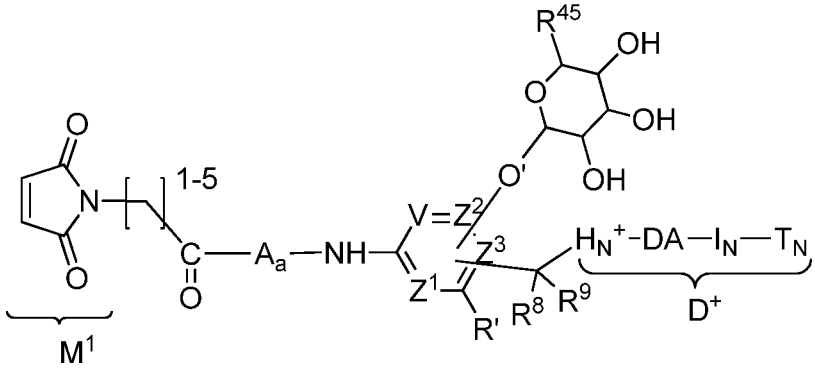
BU tem a estrutura de $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$, em que cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquila- ou (C_5-C_{10} heteroarila)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão fixados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída; R^{a3} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou R^{a3}, junto do átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, definem uma C_3-C_6 heterociclila na qual o nitrogênio básico é um átomo estrutural;

em que o grupo funcional básico da BU é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido; e

em que -O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-

glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi.

[00569] 137. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

o subscrito P é 1, 2, 3 ou 3;

o subscrito Q está em uma faixa de 1 a 6;

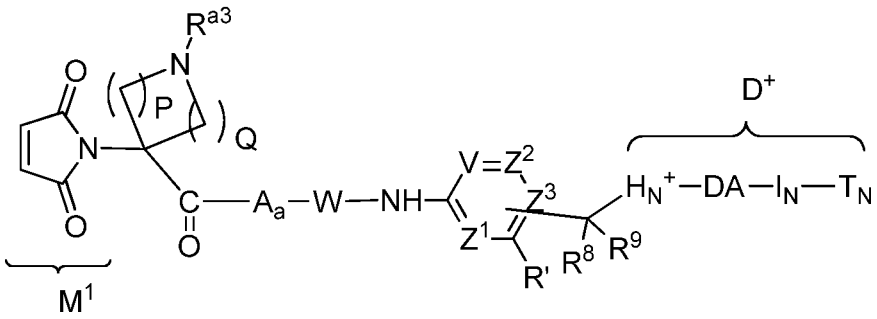
R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila; e

em que -O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi.

[00570] 138. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

W é uma Unidade Clivável de Peptídeo;

o subscrito P é 1, 2, 3 ou 3;

o subscrito Q está em uma faixa de 1 a 6;

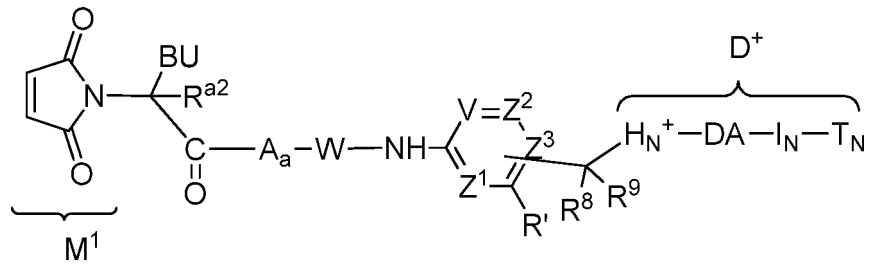
R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{1-36}$-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e

em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado, ou R^{a3} é um grupo protetor amina adequado, e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo cliva a ligação W-NH, em que a dita clivagem no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia da liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

[00571] 139. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal adequada, em que

W é uma Unidade Clivável de Peptídeo;

o subscrito P é 1, 2, 3 ou 3;

o subscrito Q está em uma faixa de 1 a 6;

R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

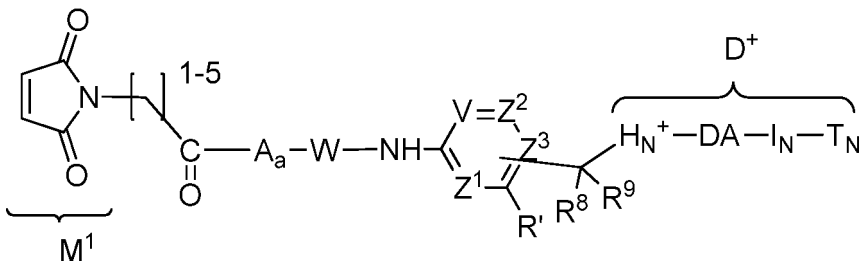
R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;

BU tem a estrutura de -[$C(R^{a1})(R^{a1})$]-[$C(R^{a1})(R^{a1})$]$_{0-3}$-$N(R^{a3})(R^{a3})$, cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquila- ou (C_5-C_{10} heteroaril)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão fixados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída;

em que o grupo funcional básico da BU ligada é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico da mesma é opcionalmente protegido; e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo cliva a ligação W-NH, em que a dita clivagem no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia da liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

140. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, particularmente, em forma de sal

farmaceuticamente aceitável, em que

W é uma Unidade Clivável de Peptídeo;

o subscrito P é 1, 2, 3 ou 3;

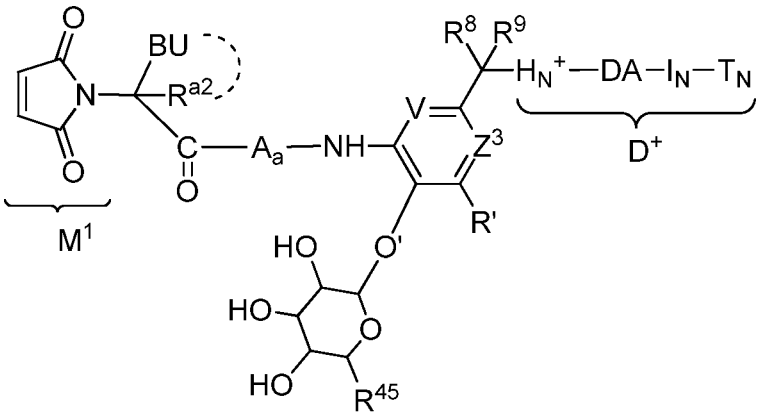
o subscrito Q está em uma faixa de 1 a 6;

R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila,

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo cliva a ligação W-NH, em que a dita clivagem no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia da liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

141. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

BU tem a estrutura de -[$C(R^{a1})(R^{a1})$]-[$C(R^{a1})(R^{a1})$]$_{0-3}$-$N(R^{a3})(R^{a3})$, em que cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquila- ou (C_5-C_{10}

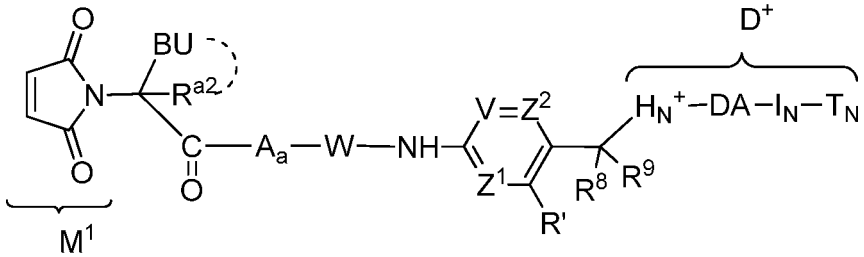
heteroarila)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão fixados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída; R^{a3} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou R^{a3}, junto do átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, definem uma C_3-C_6 heterociclila na qual o nitrogênio básico é um átomo estrutural;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, opcionalmente ciclizado para BU, conforme indicado pela linha pontilhada curvada, em que um dentre R^{a1} ou um dentre R^{a3} é substituído por uma ligação a um átomo de carbono de R^{a2} quando R^{a2} é C_1-C_6 alquila;

em que o grupo funcional básico da BU é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido; e

em que -O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi.

[00572] 142. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

W é uma Unidade Clivável de Peptídeo;

R' é hidrogênio ou –OC_1-C_6 alquila ou outro grupo doador de

elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

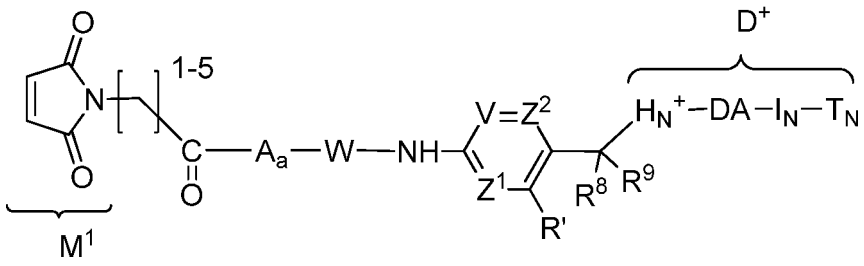
BU tem a estrutura de $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$, em que cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquila- ou (C_5-C_{10} heteroarila)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão fixados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída; R^{a3} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou R^{a3}, junto do átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, definem uma C_3-C_6 heterociclila na qual o nitrogênio básico é um átomo estrutural;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, opcionalmente ciclizado para BU, conforme indicado pela linha pontilhada curvada, em que um dentre R^{a1} ou um dentre R^{a3} é substituído por uma ligação a um átomo de carbono de R^{a2} quando R^{a2} é C_1-C_6 alquila;

em que o grupo funcional básico da BU é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido; e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo cliva a ligação W-NH, em que a dita clivagem no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia da liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

143. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132 sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, particularmente na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

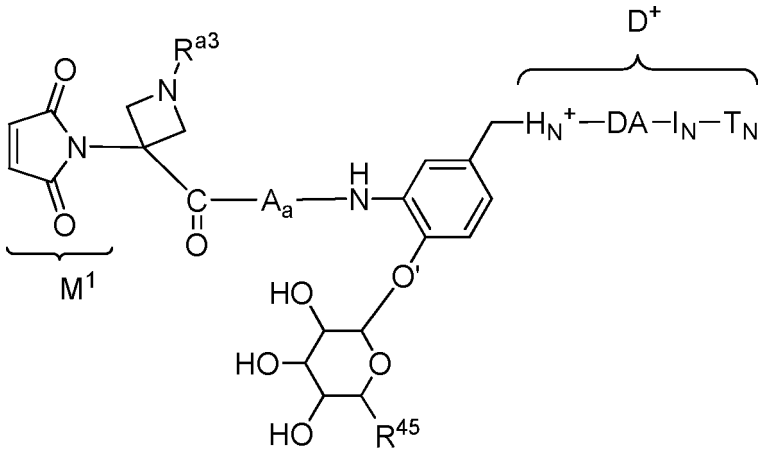
W é uma Unidade Clivável de Peptídeo;

R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$,

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo cliva a ligação W-NH, em que a dita clivagem no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia da liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

144. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

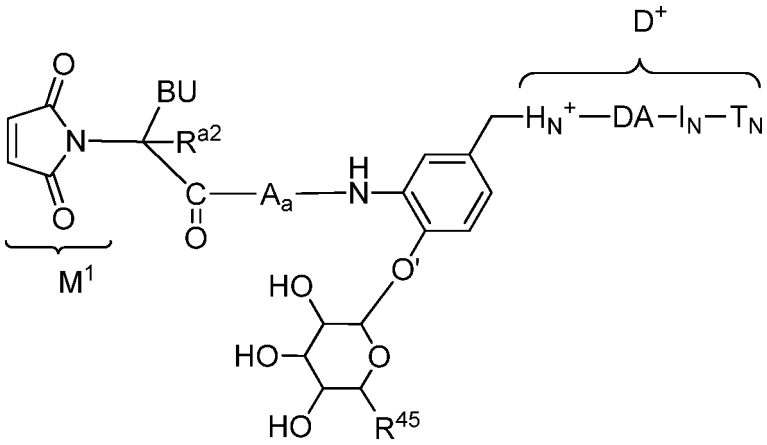
R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4

alquileno opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{1-36}$-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e

em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado, ou R^{a3} é um grupo protetor amina adequado;

-O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi.

[00573] 145. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$;

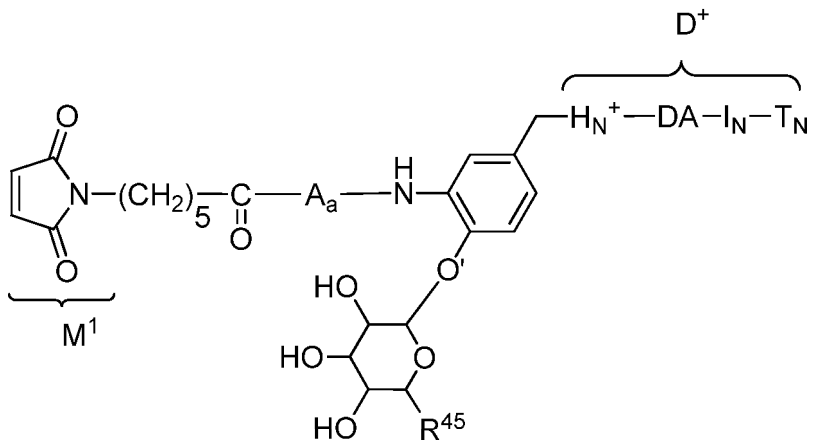
BU é $–CH_2$-NH_2, opcionalmente protonado, ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido;

R^{a2} é hidrogênio; e

-O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto

de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi.

[00574] 146. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:

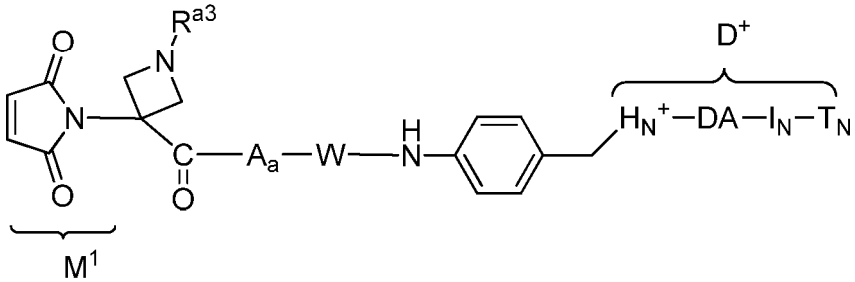


na forma de sal adequada, em que

R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$; e

-O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi.

[00575] 147. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

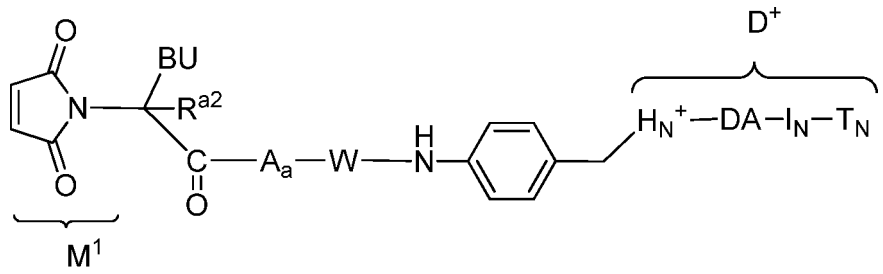
W é uma Unidade Clivável de Peptídeo;

R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{1-36}$-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e

em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado; e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo cliva a ligação W-NH, em que a dita clivagem no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia da liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

148. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

W é uma Unidade Clivável de Peptídeo;

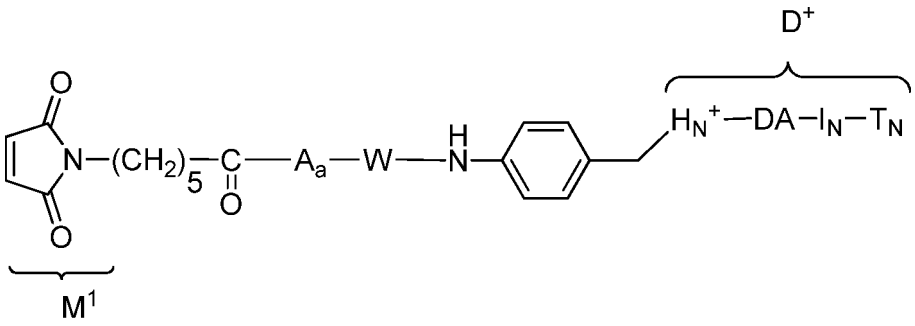
BU é $–CH_2$-NH_2, opcionalmente protonado;

R^{a2} é hidrogênio; e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo cliva a ligação W-NH, em que a dita clivagem no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia da liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

149. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132,

sendo que o composto é representado pela estrutura de:



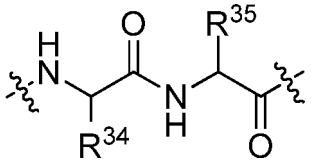
na forma de sal adequada, em que

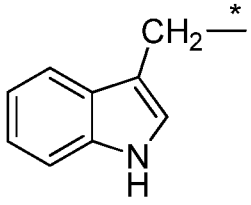
W é uma Unidade Clivável de Peptídeo,

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo cliva a ligação W-NH, em que a dita clivagem no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia da liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

150. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades anteriores do composto de Conector de Fármaco, em que W é uma Unidade clivável de Peptídeo, essa unidade é compreendida de um dipeptídeo em que o dipeptídeo fornece um sítio de reconhecimento para uma protease reguladora ou lisossômica para clivagem pela dita protease da A ligação W-J' ou a ligação W-NH quando J' é -NH dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi.

[00576] 151. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 150, em que W tem a estrutura de:



em que R^{34} é benzila, metila, isopropila, isobutila, sec-butila, -$CH(OH)CH_3$ ou tem a estrutura de  , em que o asterisco indica o sítio da covalência

fixação à cadeia principal do dipeptídeo; e

R^{35} é metila, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ ou $-(CH_2)_2CO_2H$; e

em que as linhas onduladas indicam os pontos de fixação covalente do dipeptídeo na estrutura que representa o composto de Conector de Fármaco.

[00577] 152. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 151, em que W é selecionado a partir do grupo que consiste em -Phe-Lys-, -Val-Ala-, -Val-Lys-, -Ala-Lys-, -Val-Cit-, -Phe-Cit -, -Leu-Cit-, -Ile-Cit-, -Phe-Arg- e -Trp-Cit-, em que Cit é citrulina.

[00578] 153. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 95 a 152, em que A ou uma subunidade da mesma é –LP(PEG)-.

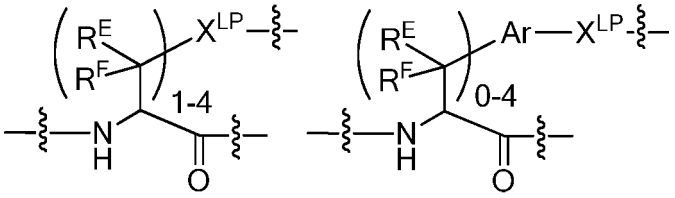
[00579] 154. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 153 em que –LP- ou uma subunidade da mesma é um ácido aminoalcanodioico, um ácido diaminoalcanoico, um ácido alcanodioico substituído por enxofre, um ácido aminoalcanoico substituído por enxofre, um diaminoalcanol, um aminoalcanodiol, um ácido alcanodioico substituído por hidroxila, um ácido aminoalcanoico substituído por hidroxila ou um resíduo de aminoalcanol substituído por enxofre, opcionalmente substituído, em que o enxofre substituído está na forma reduzida ou oxidada.

[00580] 155. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 153 em que –LP- ou uma subunidade da mesma é um resíduo de aminoácido lisina, arginina, asparagina, glutamina, ornitina, citrulina, cisteína,

homocisteína, penicilamina, treonina, serina, ácido glutâmico, ácido aspártico, tirosina, histidina ou triptofano, em que o aminoácido está na configuração D ou L.

[00581] 156. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 153 em que L^P ou uma subunidade da mesma é selecionada a partir do grupo que consiste em lisina, ácido glutâmico, ácido aspártico, cisteína, penicilamina, serina ou treonina em sua configuração estereoquímica D ou L.

[00582] 157. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 153 em que –LP- ou uma subunidade da mesma tem a estrutura da fórmula L^P-1 ou L^P-2:



(Fórmula L^P-1) (Fórmula L^P-2)

ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que

X^{LP} é selecionado a partir do grupo que consiste em –O-, -NR^{LP}-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -C(=O)-, -C(=O)N(R^{LP})-, -N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-, -N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})- e C_3-C_8 e C_3-C_8 heterociclo;

em que cada R^{LP} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, ou dois dos R^{LP} junto dos átomos de carbono aos quais estão fixados e seus átomos intervenientes definem um C_5-C_6 heterociclo e qualquer R^{LP} restante é conforme definido anteriormente;

Ar é um C_6-C_{10} arileno ou um C_5-C_{10} heteroarileno opcionalmente substituído;

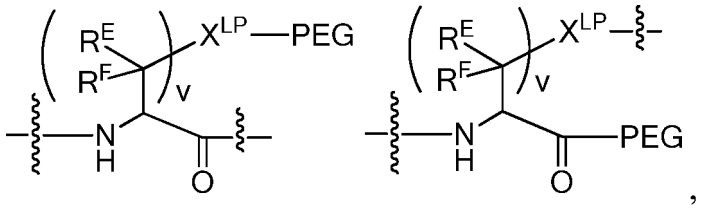
cada R^E e R^F é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -H, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_6 alquileno opcionalmente substituído, C_6-C_{10} arileno opcionalmente

substituído e C_5-C_{10} heteroarileno opcionalmente substituído,

ou R^E e R^F, junto do átomo de carbono ao qual os dois estão fixados, definem um C_3-C_6 espiro-carbociclo opcionalmente substituído, ou R^E e R^F desses átomos de carbono adjacentes junto desses átomos e de quaisquer átomos de carbono intervenientes definem um C_5-C_6 carbociclo opcionalmente substituído por qualquer R^E e R^F restante, conforme definido anteriormente; e

em que uma das linhas onduladas indica o sítio de ligação covalente de uma Unidade de PEG e as outras linhas onduladas indicam a ligação covalente da fórmula L^P-1 ou fórmula L^P-2 dentro da estrutura que representa o composto de Conector de Fármaco.

[00583] 158. A composto de Conector de Fármaco da modalidade 153 em que -LP(PEG)- tem a estrutura da fórmula L^P-3 ou fórmula L^P-4:



(Fórmula L^P-3) (Fórmula L^P-4)

ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que

em que o subscrito v é um número inteiro de 1 a 4.

[00584] X^{LP} é selecionado a partir do grupo que consiste em –O-, -NR^{LP}-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -C(=O)-, -$C(=O)N(R^{LP})$-, -$N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})$-, -$N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})$- e C_3-C_8 e C_3-C_8 heterociclo;

em que cada R^{LP} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, ou dois dos R^{LP} junto dos átomos de carbono aos quais estão fixados e seus átomos intervenientes definem um C_5-C_6 heterociclo e qualquer R^{LP} restante é conforme definido anteriormente;

Ar é um C_6-C_{10} arileno ou um C_5-C_{10} heteroarileno

opcionalmente substituído;

cada R^E e R^F é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -H, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_6 alquileno opcionalmente substituído, C_6-C_{10} arileno opcionalmente substituído e C_5-C_{10} heteroarileno opcionalmente substituído,

ou R^E e R^F, junto do átomo de carbono ao qual os dois estão fixados, definem um C_3-C_6 espiro-carbociclo opcionalmente substituído, ou R^E e R^F a partir de átomos de carbono adjacentes junto desses átomos e de quaisquer átomos de carbono intervenientes definem um C_5-C_6 carbociclo opcionalmente substituído por qualquer R^E e R^F restante, conforme definido anteriormente; ou

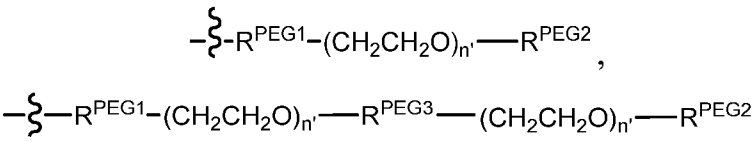
em que a cadeia lateral de -[$C(R^E)(R^F)$]v-X^{LP}- é fornecida por uma cadeia lateral de aminoácido natural ou não natural; e

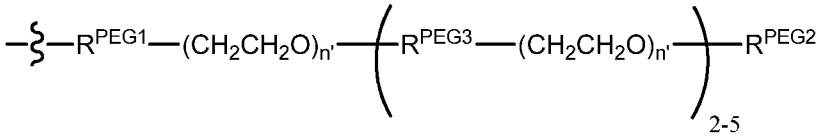
em que uma das linhas onduladas indica o sítio de ligação covalente de uma Unidade de PEG e as outras linhas onduladas indicam a ligação covalente da fórmula L^P-1 ou fórmula L^P-2 dentro da estrutura que representa o composto de Conector de Fármaco.

[00585] 159. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 157 ou 158 em que R^E e R^F são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em -H e -C_1-C_4 alquila.

[00586] 160. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 157, 158 ou 159, em que X^{LP} é selecionado a partir do grupo que consiste em –O-, -NH, -S- e -C(=O)-.

[00587] 161. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 153 a 160, em que o PEG tem a estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em:





em que a linha ondulada indica o sítio de ligação a X^{LP} da Unidade Conectora Paralela (LP);

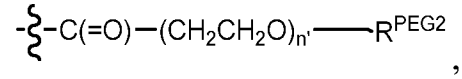
o subscrito n' está independentemente em uma faixa de 1 a 72;

R^{PEG1} é uma Unidade de Fixação a PEG opcional;

R^{PEG2} é uma Unidade de Capeamento de PEG; e

RPEG3 é uma Unidade de Acoplamento a PEG,

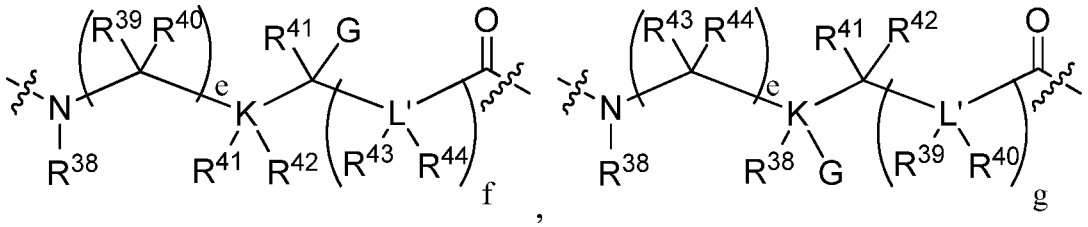
162. O composto de Conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 157 160 a 160, em que -X^{LP}-PEG tem a estrutura de:



,

em que o subscrito n' é 8, 12 ou 24 e R^{PEG2} é H ou $-CH_3$.

[00588] 163. O composto de conector de Fármaco de qualquer uma das modalidades 1 a 152 em que A ou uma subunidade da mesma tem a estrutura da fórmula (3) ou da fórmula (4):



(3) (4)

em que as linhas onduladas indicaram fixação covalente dentro da estrutura da composição;

em que K e L' são independentemente C, N, O ou S, desde que, quando K ou L' for O ou S, R^{41} e R^{42} a K ou R^{43} e R^{44} a L' estejam ausentes e quando K ou L' forem N, um dentre R^{41}, R^{42} a K ou um dentre R^{42}, R^{43} a L' estejam ausentes e desde que dois L' adjacentes não sejam selecionados independentemente como N, O ou S;

em que os subscritos e e f são números inteiros selecionados independentemente que estão em uma faixa de 0 a 12, e o subscrito g é um

número inteiro que está em uma faixa de 1 a 12;

em que G é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -OH, -ORPR, -CO_2H, CO_2RPR, em que R^{PR} é um protetor adequado, ou

G é -N(R^{PR})(R^{PR}), em que R^{PR} são independentemente um grupo protetor ou R^{PR} juntos formam um grupo protetor adequado, ou

G é -N(R^{45})(R^{46}), em que um dentre R^{45}, R^{46} é hidrogênio ou R^{PR}, em que R^{PR} é um grupo protetor adequado, e o outro é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

em que R38 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

R^{39}-R^{44} são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída, ou

R^{39}, R^{40} junto do átomo de carbono ao qual os dois estão conectados, ou R^{41}, R^{42} junto do K ao qual ambos estão conectados quando K é um átomo de carbono, definem um C_3-C_6 carbociclo e R^{41}-R^{44} são conforme descrito no presente documento,

ou R^{43}, R^{44}, junto de L', ao qual ambos estão fixados quando L' é um átomo de carbono, definem um C_3-C_6 carbociclo e R^{39}-R^{42} são conforme descrito no presente documento,

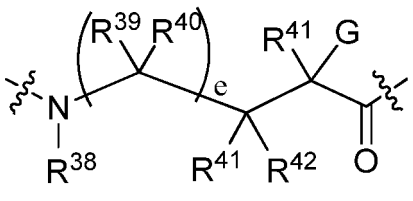
ou R^{40} e R^{41} ou R^{40} e R^{43} ou R^{41} e R^{43}, junto do átomo ou heteroátomo de carbono ao qual os dois estão fixados e os átomos que intervêm entre esses átomos de carbono e/ou heteroátomos definem um C_5-C_6 carbociclo ou um C_5-C_6 heterociclo e R^{39}, R^{44} e o restante dentre R^{40} a R^{43} são conforme descrito no presente documento,

desde que, quando K for O ou S, R^{41} e R^{42} estarão ausentes, e quando K for N, um dentre R^{41}, R^{42} estarão ausentes, e quando L' for O ou S, R^{43} e R^{44} estarão ausentes, e quando L' for N, um dentre R^{43}, R^{44} estará

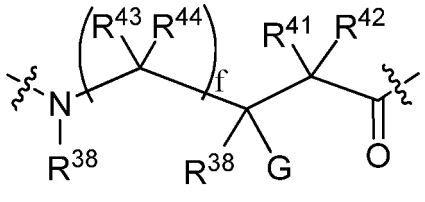
ausente, ou

ou A, ou uma subunidade da mesma, é um resíduo ácido que contém alfa-amino, beta-amino ou outro resíduo ácido que contém amina.

[00589] 164. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 163 em que a fórmula (3) ou a fórmula (4) tem a estrutura da fórmula (3a) ou a fórmula (4a):



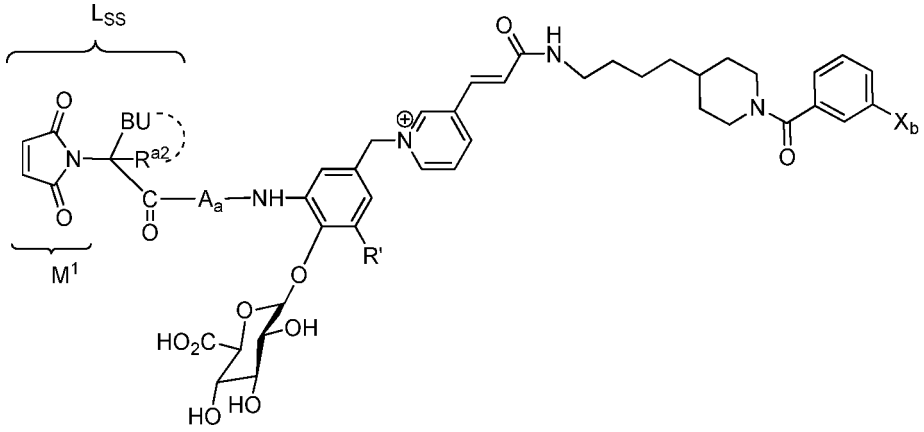
(3a),



(4a),

em que os subscritos e e f são independentemente 0 ou 1,

165. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que o grupo funcional básico de BU é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido;

o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido;

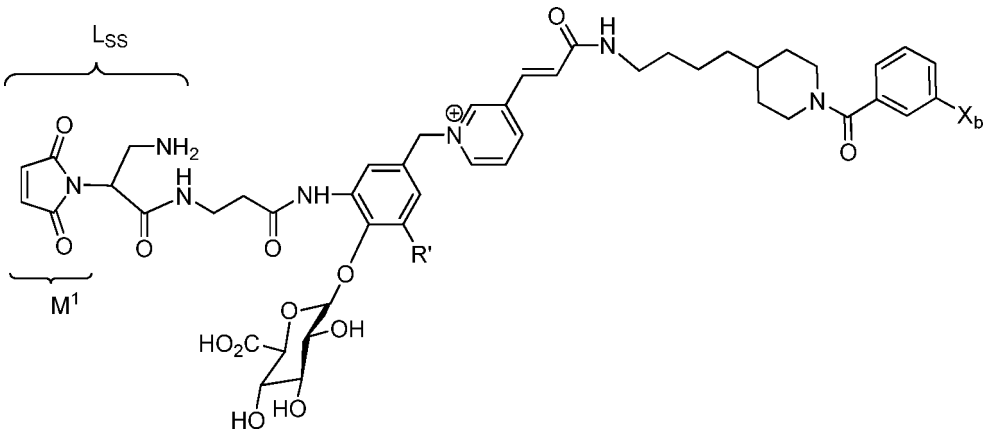
BU é uma Unidade Básica acíclica, de modo que a linha da curva pontilhada esteja ausente e R^{a2} é hidrogênio, ou

BU junto de R^{a2} como C_1-C_6 alquila e o átomo de carbono ao qual os dois estão fixados definem uma Unidade Básica cíclica para que a linha pontilhada curvada esteja presente; e

R' é hidrogênio ou $-NO_2$; e

X^b é –H, -OH ou $-NH_2$.

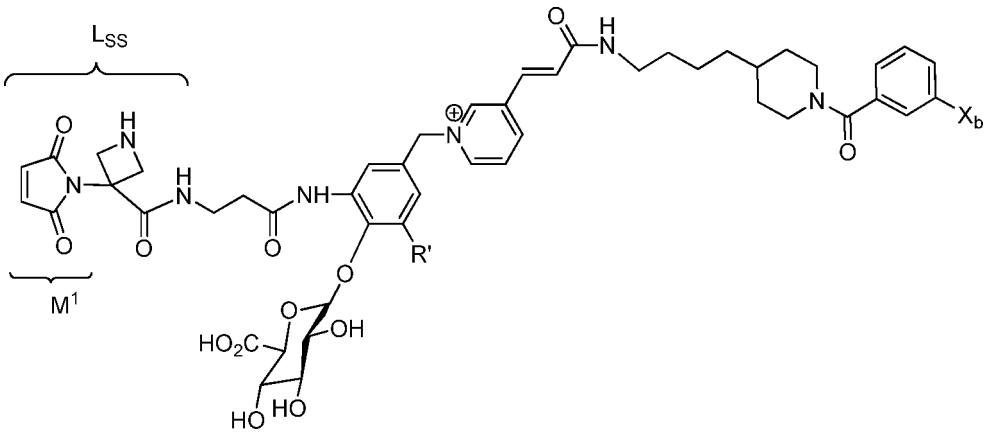
[00590] 166. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



.

na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que o grupo funcional básico de L_{SS} é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido.

[00591] 167. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:

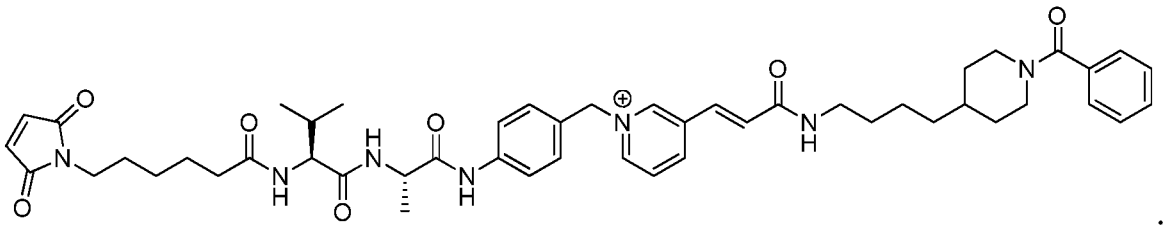


.

na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que o grupo funcional básico de L_{SS} é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido.

[00592] 168. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132,

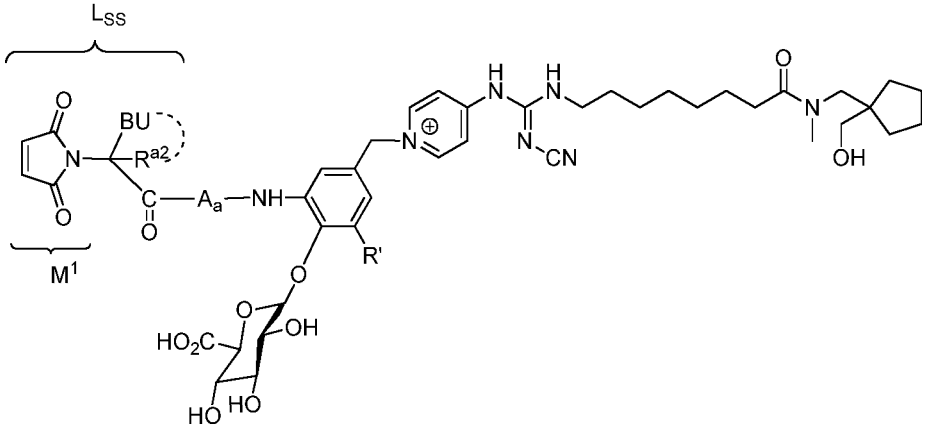
sendo que o composto é representado pela estrutura de:



.

na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável,

[00593] 169. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em que o grupo funcional básico da BU é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido.

[00594] o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido;

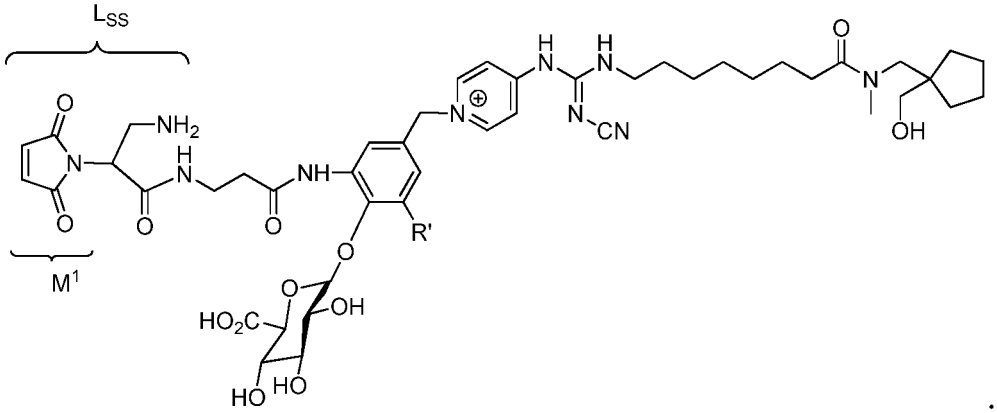
BU é uma Unidade Básica acíclica, de modo que a linha da curva pontilhada esteja ausente e R^{a2} é hidrogênio, ou

BU junto de R^{a2} como C_1-C_6 alquila e o átomo de carbono ao qual os dois estão fixados definem uma Unidade Básica cíclica para que a linha pontilhada curvada esteja presente; e

R' é hidrogênio ou $–NO_2$; e

X^b é –H, -OH ou $–NH_2$.

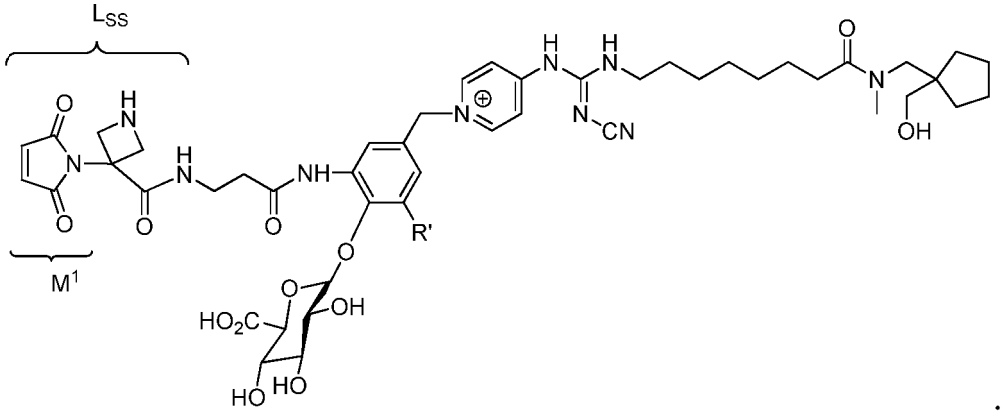
[00595] 170. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



.

[00596] na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que o átomo de nitrogênio básico do L_{SS} é opcionalmente protonado ou protegido.

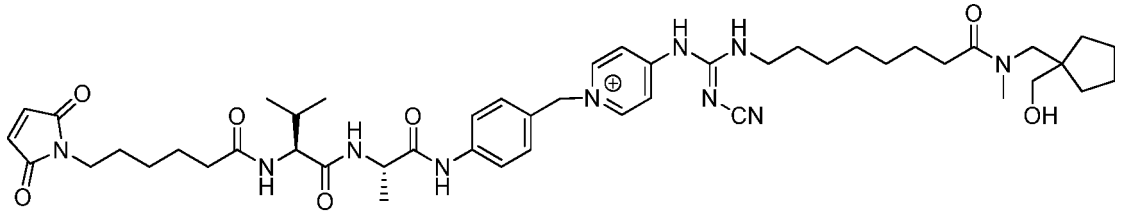
[00597] 171. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela estrutura de:



.

na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que o átomo de nitrogênio básico do L_{SS} é opcionalmente protonado ou protegido.

[00598] 172. O composto de Conector de Fármaco da modalidade 132, sendo que o composto é representado pela(s) estrutura(s) de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável,

EXEMPLOS

[00599] Informação Geral. Todos os solventes anidros disponíveis no mercado foram utilizados sem purificação adicional. A cromatografia em gel de sílica foi realizada em um sistema de purificação instantânea Biotage Isolera One (Charlotte, NC). A UPLC-MS foi realizada em um espectrômetro de massa Waters Xevo G2 ToF em interface com um LC de Ultra Performance de Classe H Waters Acquity equipado com uma coluna de fase reversa Acquity UPLC BEH $C_1$8 de 2,1 x 50 mm, 1,7 µm. A fase móvel ácida (0,1% de ácido fórmico) consistiu em um gradiente de 3% a 95% de acetonitrila em água durante 1,43 minuto (taxa de fluxo = 0,7 ml/minuto) com um retorno às condições de linha de base durante 0,36 minuto. A HPLC preparativa foi realizada em um sistema de entrega de solvente Waters 2545 configurado com um detector PDA Waters 2998. Os produtos foram purificados em uma coluna de fase reversa C_{12} Phenomenex Synergi (10,0 a 50 mm de diâmetro x 250 mm de comprimento, 4 µm, 80 Å) eluindo com 0,05% de ácido trifluoroacético em água (solvente A) e 0,05% de ácido trifluoroacético em acetonitrila (solvente B) Os métodos de purificação consistiram, de modo geral, em gradientes lineares do solvente A para o solvente B, passando de 5% de solvente B para 95% de solvente B; a taxa de fluxo variou dependendo do diâmetro da coluna. Os dados espectrais de RMN foram coletados em um espectrômetro Varian Mercury 400 MHz. As constantes de acoplamento (J) são relatadas em hertz.

[00600] Preparação da enzima NAMPT. A NAMPT que contém um marcador 6xHis no terminal C foi expressa em *E. coli* com o uso do vetor pET28a (Novagen). A proteína foi purificada por cromatografia por afinidade com níquel, em seguida, sofreu troca de tampão em Tris 50 mM, NaCl 100 mM, pH 7 e congelada rapidamente.

[00601] Ensaio de Polarização de Fluorescência. Uma molécula de sonda fluorescente para uso no ensaio FP foi preparada por reação de (E)-N-

(4-(1-(4-(2-hidroxietoxi)benzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida com o diacetato de fluoresceína-5-carbonil azida (por meio do redisposição de Curtius), seguido de saponificação dos grupos acetato conforme descrito no Exemplo 20. Os ensaios foram realizados em placa de 384 poços com 30 µl por poço. O tampão de ensaio consistiu em HEPES 50 mM, KCl 50 mM, MgCl2 5 mM, ATP 125 µM, beta-mercaptoetanol 0,5 mM e BSA a 0,005%. A NAMPT foi utilizada a 120 nM e a molécula da sonda fluorescente a 30 nM. Os artigos de teste foram adicionados como uma série de diluição de ~ 1.000 nM a 0,5 nM. Após incubação à temperatura ambiente durante 4 horas, a polarização da fluorescência foi medida no leitor de placas Envision. O ajuste da curva foi realizado no GraphPad Prism usando um modelo de log de 4 parâmetros (concentração do inibidor) vs modelo de resposta.

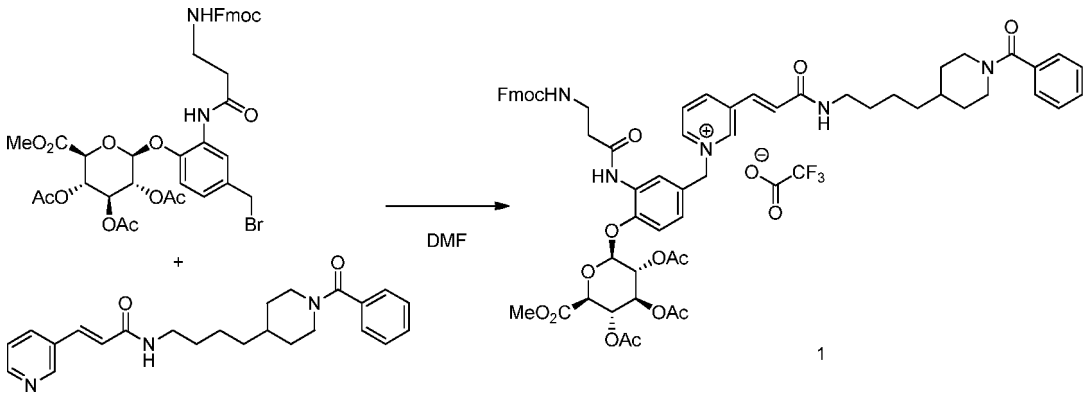
[00602] Ensaios de NAD *in vitro*: As células cultivadas em fase logarítmica foram semeadas por 24 h em placas de 96 poços que contém 150 µl de RPMI 1640 suplementado com 20% de FBS. As diluições em série de fármaco livres ou conjugados anticorpo-fármaco em meios de cultura de células foram preparadas em concentrações de trabalho 4x; 50 µl de cada diluição foram adicionados às placas de 96 poços. Após a adição de ADC, as células foram incubadas com artigos de teste por 2 a 4 d a 37 °C. Os níveis de NAD foram avaliados NAD-GloTM (Promega, Madison, WI), e a luminescência foi medida em um leitor de placas. O valor de IC_50 é definido no presente documento como a concentração que resulta em uma redução de 50% nos níveis de NAD em relação aos controles não tratados.

[00603] Ensaios de citotoxicidade in vitro: As células cultivadas em fase logarítmica foram semeadas por 24 h em placas de 96 poços que contém 150 µl de RPMI 1640 suplementado com 20% de FBS. As diluições em série de fármaco livres ou conjugados anticorpo-fármaco em meios de cultura de células foram preparadas em concentrações de trabalho 4x; 50 µl de cada

diluição foram adicionados às placas de 96 poços. Após a adição de ADC, as células foram incubadas com artigos de teste por 4 d a 37 °C. Após 96 horas, a inibição do crescimento foi avaliada por CellTiter-GloTM (Promega, Madison, WI) e a luminescência foi medida em um leitor de placas. O valor de IC_50 é definido no presente documento como a concentração que resulta em uma redução de 50% em proliferação celular em relação aos controles não tratados.

[00604] Modelos de Xenoenxerto *in vivo*. Todos os experimentos foram conduzidos em concordância com o Comitê de Cuidado e Uso de Animais em uma instalação totalmente credenciada pela Associação para Avaliação e Acreditação de Cuidados com Animais de Laboratório. Experiências de eficácia foram conduzidas no modelo de linfoma de Hodgkin L540cy. As células tumorais, como uma suspensão celular, foram implantadas por via subcutânea em camundongos SCID comprometidos com sistema imunológico comprometido. Após o enxerto do tumor, os ratos foram randomizados para estudar grupos (5 ratos por grupo) quando o volume médio do tumor atingiu cerca de 100 mm3. O ADC ou controles foram dosados uma vez por injeção intraperitoneal. O volume do tumor em função do tempo foi determinado com o uso da fórmula (L x W2)/2. Os animais foram sacrificados quando o volume do tumor atingiu 750 mm3. Os camundongos que apresentaram regressões duradouras foram exterminados 10 a 12 semanas após o implante.

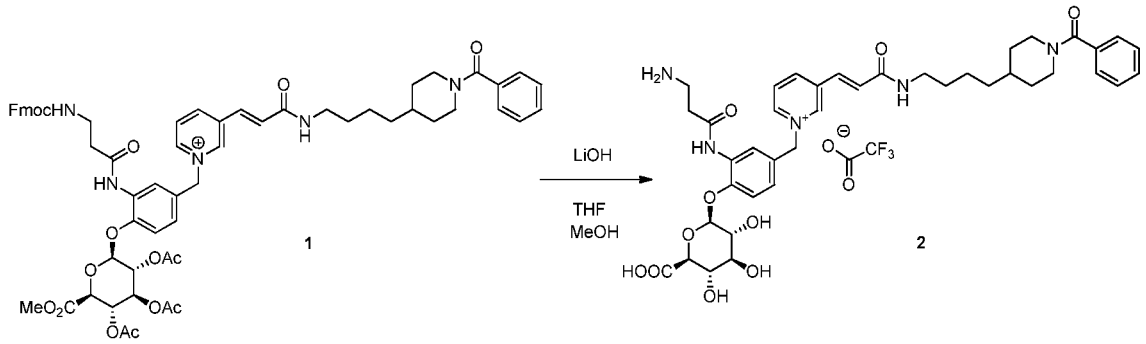
[00605] Preparação de compostos de Conector de Fármaco de NAMPT quaternizados.



[00606] Exemplo 1. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(((2S, 3R, 4S,5S,6S)-3,4, 5-triacetoxi-6-(metoxicarbonil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-3-((E)-3-((4-(1-benzoilpiperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io (1):

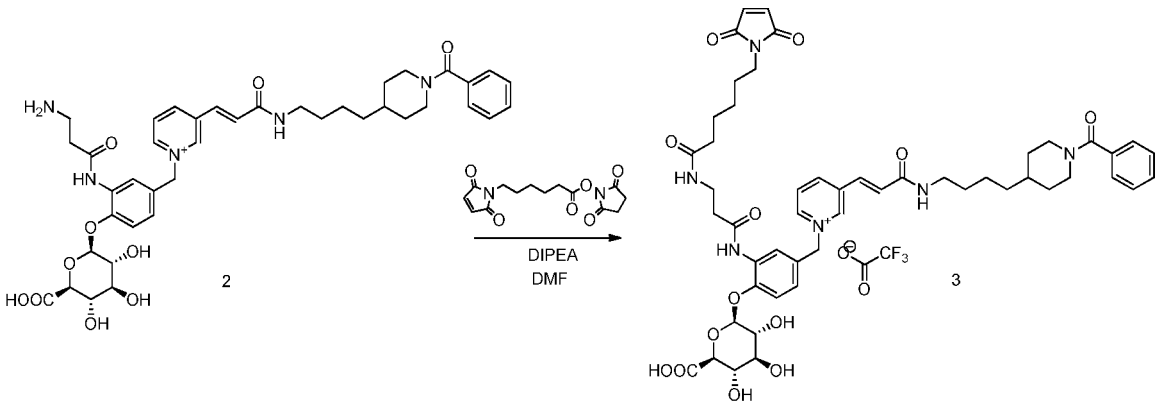
Triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(bromometil) fenoxi)-6-(metoxicarbonil)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-tri-ila (16 mg, 0,02 mmol) e o composto inibidor de NAMP (E)-N-(4-(1-benzoilpiperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida (7,7 mg, 0,02 mmol) foram dissolvidos em DMF anidra (200 ml) e aquecidos a 55 °C por 4 horas. A entrada de brometo de benzila como agente de quaternização foi preparada de acordo com o procedimento de Mol. Cancer Ther. (2016) 15(5): 938 a 945 cuja descrição é incorporada no presente documento especificamente a título de referência. O composto inibidor de NAMPT foi preparado de acordo com o procedimento do Esquema 1 (R = H). A reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com DMSO e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (15,0 mg, 0,013 mmol, 68%). LCMS: tR = 0,96 minuto; m/z = 953,5 [M+H]+. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1H), 9,09 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,40 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,2, 6,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,33 (m, 5H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,49 (t, J = 9,7 Hz, 1H),

5,19 (dd, J = 9,7, 7,9 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,52 - 4,39 (m , 1H), 4,33 - 4,25 (m, 2H), 4,21 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,53 (s, 1H), 3,27 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,19 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,71 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,72 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,51 - 1,[38] (m, 3H), 1,37 - 1,18 (m, 5H), 1,13 - 0,93 (m, 2H).



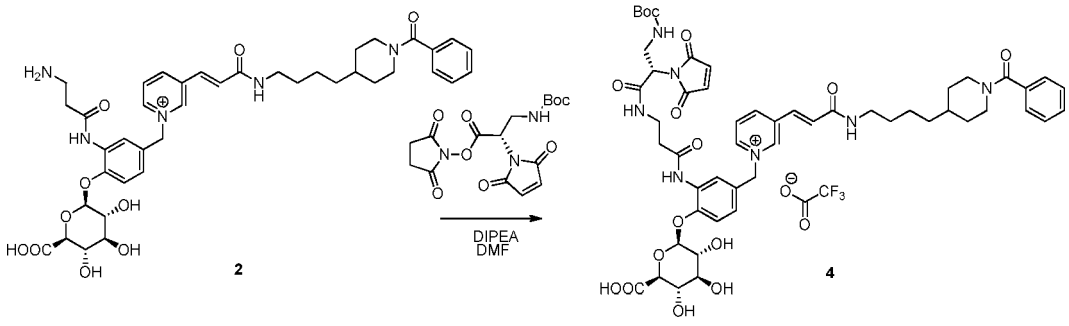
[00607] Exemplo 2. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-aminopropanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzila)-3-((E)-3-((4-(1-benzoilpiperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io (2):

O Composto 1 (5,4 mg, 4,8 µmol) foi dissolvido em uma mistura 1:1 de MeOH e THF (400 µl). A solução foi resfriada em gelo antes da adição de uma solução de LiOH (0,2 M, 240 µl, 48 µmol). A reação foi agitada em gelo por 30 minutos e depois aquecida à temperatura ambiente. Após 4 horas, a reação foi acidificada com uma gota de ácido acético, em seguida, diluída com DMSO e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (3,6 mg, 4,7 µmol, 98%). LCMS: tR = 0,83 minutos; m/z = 760,4 [M+H]+.



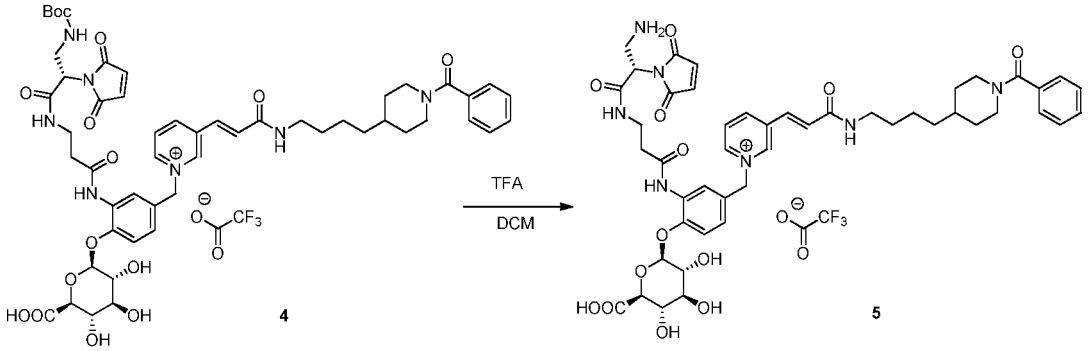
[00608] Exemplo 3. 2,2,2-trifluoroacetato de 3-((E)-3-((4-(1-benzoilpiperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-(4-((((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-(6-(2,5-dioxo-2,5)-di-hidro-1H-pirrol-1-il) hexanamido) propanamido)benzil)piridin-1-io (3):

6-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)hexanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila (1,6 mg, 5,2 μmol) em DMF (100 μl). A solução resultante foi adicionada ao composto 2 (3,6 mg, 4,7 μmol) seguido pela adição de DIPEA (2,5 μl, 14 μmol). A reação foi misturada vigorosamente, em seguida, incubada à temperatura ambiente por 90 minutos. A reação foi diluída com DMSO e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (2,7 mg, 2,8 μmol, 60%) denominado de mc-GlucQ-FK866. LCMS: tR = 0,96 minuto; m/z = 953,5 [M+H]+.



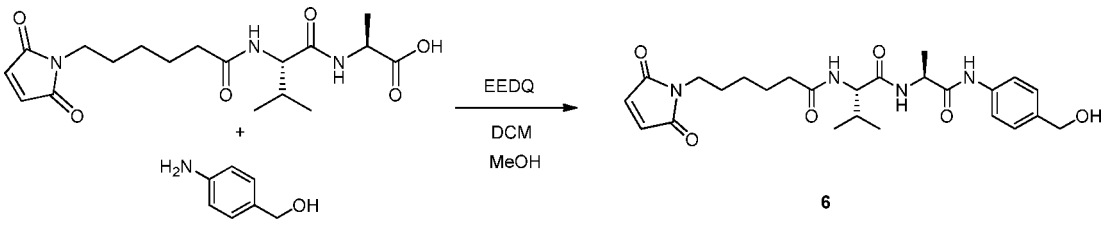
[00609] Exemplo 4. 2,2,2-trifluoroacetato de 3-((E)-3-((4-(1-benzoilpiperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-(3-(3-((S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanamido) propanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)piridin-1-io (4):

O composto 2 (8,9 mg, 0,009 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (500 µl) seguido pela adição de DIPEA (4,7 µl). Em seguida, (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanoato de 2,5-Dioxopirrolidin-1-ila (5,2 mg, 0,014 mmol) em DMF anidra (100 µl) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Após 2 horas, a reação foi acidificada com HOAc (5 ml), diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (8,9 mg, 0,008 mmol, 86,6%). LCMS: tR = 1,47 minutos; m/z = 1.026,40 [M+H]+.



[00610] Exemplo 5. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((S)-3-amino-2-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanamido) propanamido) propanamido)-4-((((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxi-tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-3-((E)-3-((4-(2-benzoilpiperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io (5):

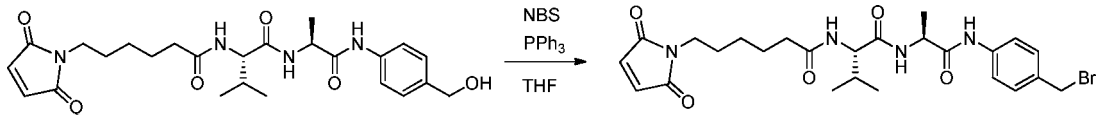
O composto 4 (8,9 mg, 0,008 mmol) foi suspenso em DCM (300 µl), e TFA foi adicionado (60 µl). A mistura de reação se tornou homogênea após a adição de TFA. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após 1 hora, o solvente foi removido por vácuo e o produto bruto foi diluído com DMSO/água e purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título denominado de MDPr-GlucQ-FK866 (8,9 mg, 0,008 mmol, 98,8%). LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 926,27 [M+H]+.



6

[00611] Exemplo 6. 6-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)-N-((S)-1-(((S)-1-((4-(hidroximetil)fenil))amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)hexanamida (6):

(6-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil)-L-valil-L-alanina (500 mg, 1,31 mmol) e (4-aminofenil)metanol (170 mg, 1,[38] mmol) foram adicionados a um balão de fundo redondo. DCM anidro (5 ml) e MeOH anidro (500 ml) foram adicionados e agitados para dissolver os sólidos. EEDQ (357 mg, 1,44 mmol) foi adicionada, e a reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Os solventes da reação foram removidos sob vácuo e o material em bruto purificado por cromatografia em gel de sílica (3 a 10% de MeOH em DCM) para fornecer o composto do título (579 mg, 91%). LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 973,7 [M+H]+. RMN de 1H (400 MHz, Metanol-d4 + CDCl3) δ 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 6,78 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,17 - 2,00 (m, J = 6,7 Hz) , 1H), 1,70 - 1,52 (m, 4H), 1,44 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,37 - 1,24 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

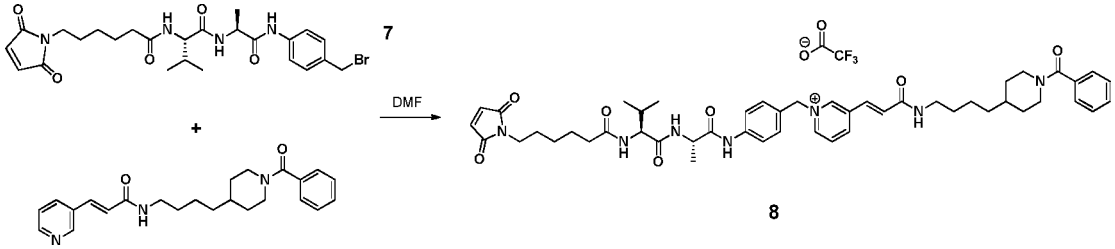


6 7

[00612] Exemplo 7: N-((S)-1-(((S)-1-((4-(bromometil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-6-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)hexanamida (7):

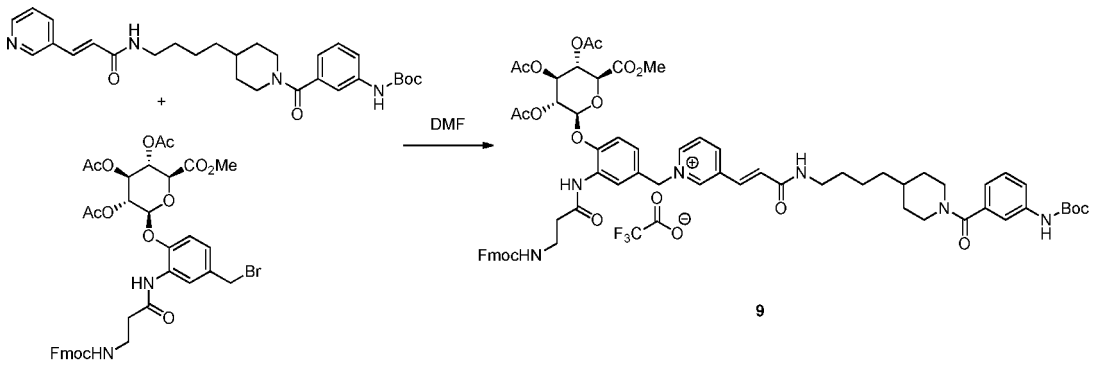
O composto 6 (73,3 mg, 0,15 mmol) e trifenilfosfina (59,3 mg, 0,23 mmol) foram suspensos em THF (1,5 ml) e sonicados brevemente. NBS (40,2 mg, 0,23 mmol) foi adicionada, e a reação foi agitada à temperatura

ambiente. Após 3 horas, porções adicionais de trifenilfosfina (59,3 mg, 0,23 mmol) e NBS (40,2 mg, 0,23 mmol) foram adicionadas. Após 4 horas, a reação foi purificada diretamente por cromatografia em gel de sílica (2 a 10% de MeOH em DCM). As porções que contêm o composto 7 também mostraram óxido de trifenilfosfina contaminante; estas foram combinadas e concentradas para proporcionar uma preparação impura do composto do título (63 mg) que foi utilizado sem purificação adicional.



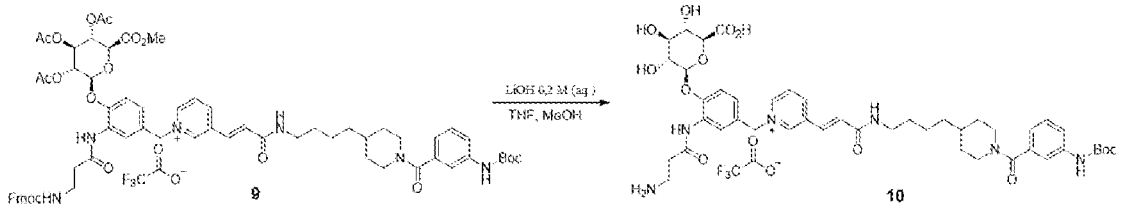
[00613] Exemplo 8. 2,2,2-trifluoroacetato de 3-((E)-3-((4-(1-benzoilpiperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-(4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)hexanamido)-3-metilbutanamido)propanamido)benzil)piridin-1-io (8):

A preparação impura do composto 7 foi preparada como uma solução em DMF (20 mg/ml). (E)-N-(4-(1-benzoilpiperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida (5,0 mg, 0,013 mmol) foi dissolvida em DMF anidra (150 µl), e 300 µl da solução do composto 7 foram adicionados. A reação foi aquecida a 45 °C. Após uma hora, LCMS mostrou que todo o composto 7 foi consumido enquanto o componente residual de piridina foi detectável. Foram adicionados mais 20 µl da solução do composto 7. Após 30 minutos, a reação foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com DMSO e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título denominado de mc-val-ala-PABQ-FK866 (4,9 mg, 0,006 mmol, 45%). LCMS: tR = 1,09 minutos; m/z = 860,5 [M+H]+.



[00614] Exemplo 9. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4, 5-triacetoxi-6-(metoxicarbonil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino))benzoil)piperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io (9):

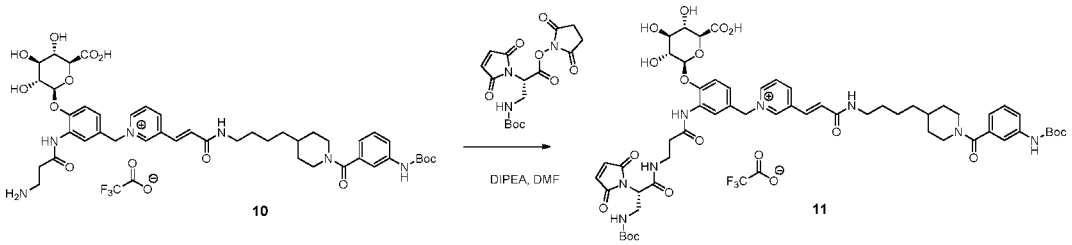
Triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(bromometil)fenoxi)-6-(metoxicarbonil)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-tri-ila (100 mg, 0,123 mmol) e (E)-(3-(4-(4-(3-(piridin-3)-il)acrilamido)butil)piperidina-1-carbonil)fenil)carbamato de terc-butila (52 mg, 0,103 mmol) foram dissolvidos em DMF anidra (800 µl), e a reação foi aquecida a 55 °C por 3 horas. A entrada de brometo de benzila como agente de quaternização foi preparada de acordo com o procedimento de Mol. Cancer Ther. (2016) 15(5): 938 a 945 cuja descrição é incorporada no presente documento especificamente a título de referência. Após 3 horas, a reação foi arrefecida até temperatura ambiente, diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (106,2 mg, 0,079 mmol, 76,6%). LCMS: tR = 2,02 minutos; m/z = 1.237,82 [M+H]+.



[00615] Exemplo 10. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-aminopropanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-

hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzila)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoil)piperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io (10):

O composto 9 (45,5 mg, 0,037 mmol) foi dissolvido em uma mistura 1:1 de MeOH e THF (1,8 ml). A solução foi arrefecida em gelo antes da adição de uma solução de LiOH (0,2 M, 1,8 ml, 0,37 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos e aquecida à temperatura ambiente lentamente. Após 4 horas, a reação foi acidificada com uma gota de ácido acético, em seguida, diluída com DMSO e água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (19,2 mg, 0,022 mmol, 59,7%). LCMS: tR = 1,39 minutos; m/z = 875,43 [M+H]+.

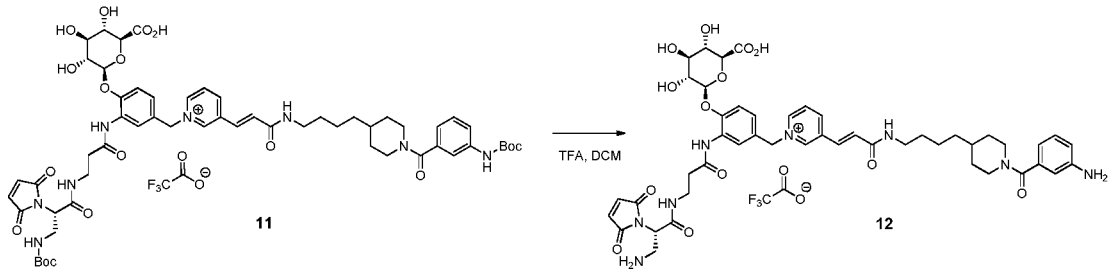


10 11

[00616] Exemplo 11. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2) (2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanamido) propanamido) propanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoil)piperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io (11):

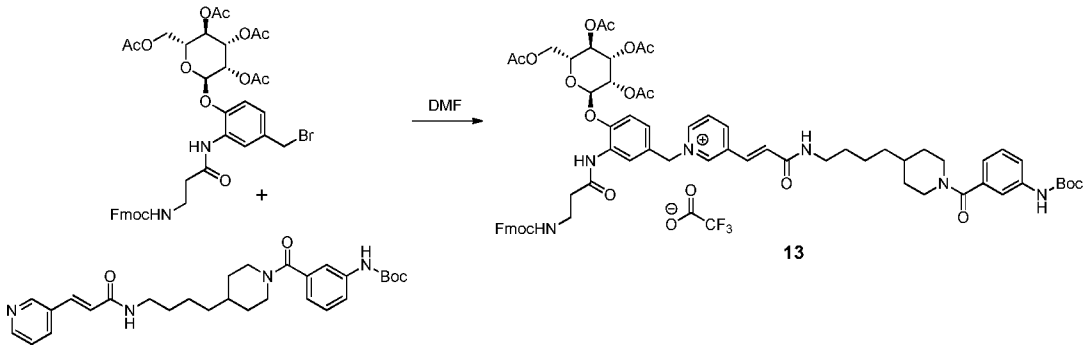
O composto 10 (11,2 mg, 0,011 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (600 ml), seguido pela adição de DIPEA (5,9 ml). Em seguida, (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanoato de 2,5-Dioxopirrolidin-1-ila (8,6 mg, 0,023 mmol) em DMF anidra (100 µl) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após 30 minutos, a reação foi acidificada com HOAc (5 ml), diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (10,4 mg, 0,009 mmol, 80,5%). LCMS: tR

= 1,61 minutos; m/z = 1141,66 [M+H]+.



[00617] Exemplo 12. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((S)-3-amonio-2-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanamido) propanamido) propanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-3-((E)-3-((4-(1-(3-amoniobenzoil)piperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io (12):

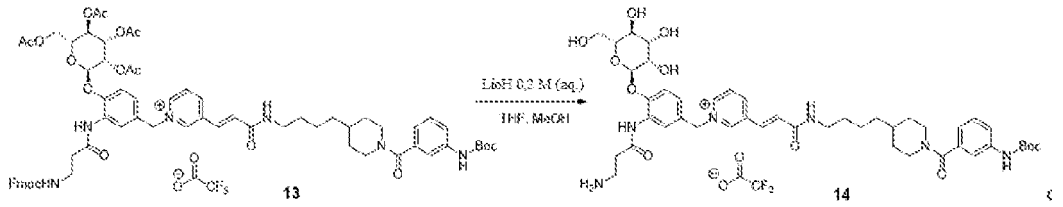
O composto 11 (10,4 mg, 0,008 mmol) foi suspenso em DCM (240 µl) e TFA (60 µl) foi adicionado. A mistura de reação se tornou homogênea após a adição de TFA. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Após 4 horas, o solvente foi removido sob vácuo e o produto bruto foi diluído com DMSO/água e purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título denominado de MDPr-GlucQ-6050 (8,7 mg, 0,007 mmol, 81,8%). LCMS: tR = 0,96 minuto; m/z = 941,21 [M+H]+.



[00618] Exemplo 13. 1-(3-(3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino))benzoil)piperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io (13):

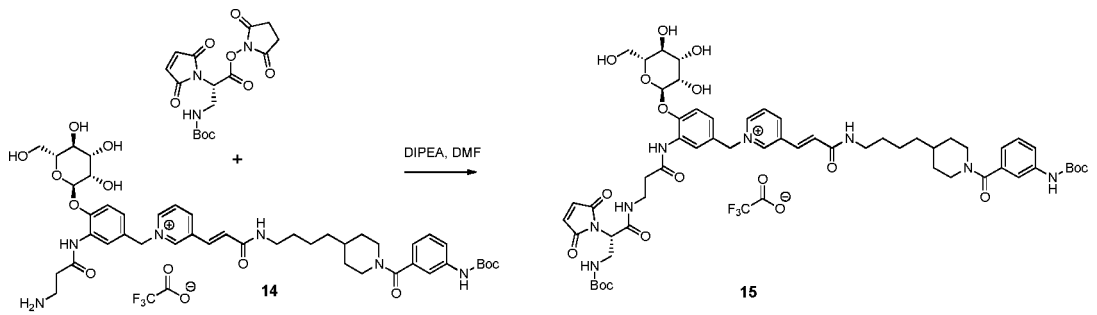
Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-(3-((((9H-fluoren-9-

il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(bromometil)fenoxi)-6-(acetoximetil)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-tri-ila (109,3 mg, 0,132 mmol) e (E)-(3-(4-(4-(3-(piridin-3)-il)acrilamido)butil)piperidina-1-carbonil)fenil)carbamato de terc-butila (51,6 mg, 0,102 mmol) foram dissolvidos em DMF anidra (800 µl) e aquecidos a 55 °C por 2 horas. A entrada de brometo de benzila como agente de quaternização foi preparada de acordo com o procedimento de Mol. Cancer Ther. (2016) 15(5): 938 a 945 cuja descrição é incorporada no presente documento especificamente a título de referência. A reação foi arrefecida até temperatura ambiente, diluída com DMSO e água, purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (108,2 mg, 0,079 mmol, 77,8%). LCMS: tR = 2,00 minutos; m/z = 1251,40 [M+H]+.



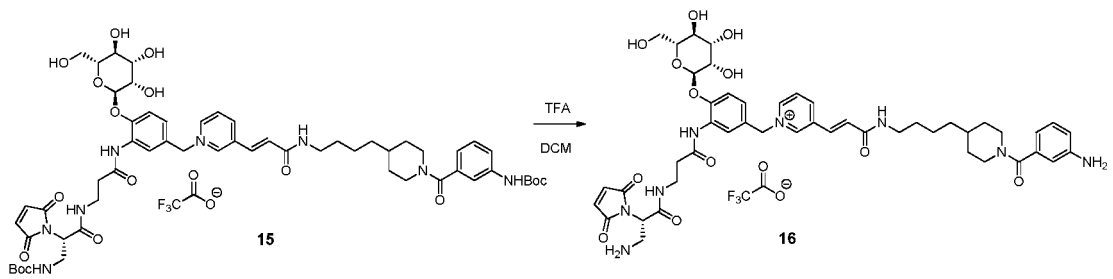
[00619] Exemplo 14. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-aminopropanamido)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-tri-hidroxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoil)benzoil)piperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io (14):

O composto 13 (50,8 mg, 0,037mmol) foi dissolvido em uma mistura 1:1 de MeOH e THF (1,8 ml). A solução foi arrefecida em gelo antes da adição de uma solução de LiOH (0,2 M, 1,86 ml, 0,372 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos e aquecida à temperatura ambiente lentamente. Após 3 horas, a reação foi acidificada com ácido acético (20 ml), depois diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (20,6 mg, 0,019 mmol, 50,8%). LCMS: tR = 0,84 minuto; m/z = 861,39 [M+H]+.



[00620] Exemplo 15: 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2) (2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanamido) propanamido) propanamido)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-tri-hidroxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoil)piperidin-4-il)butil)amino)-3)oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io(15):

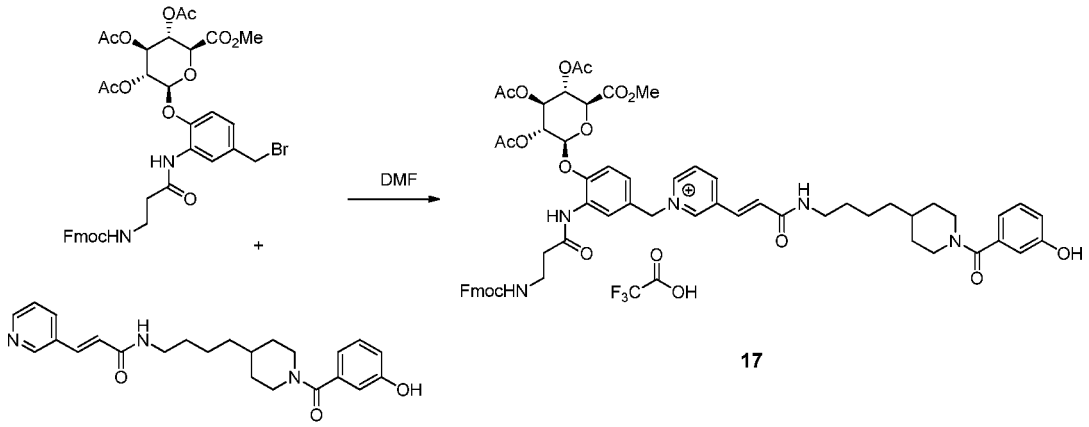
O composto 14 (10,2 mg, 0,011 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (300 ml) seguido pela adição de DIPEA (9,3 ml). Em seguida, (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanoato de 2,5-Dioxopirrolidin-1-ila (6,12 mg, 0,016 mmol) em DMF anidra (100 µl) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após 30 minutos, a reação foi acidificada com HOAc (10 µl), diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (10,3 mg, 0,008 mmol, 77,5%). LCMS: tR = 1,58 minuto; m/z = 1.127,79 [M+H]+.



[00621] Exemplo 16. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((S)-3-amonio-2-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanamido) propanamido) propanamido)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-tri-hidroxi-6-(hidroximetil) tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-3-((E)-3-((2,2,2-trifluoroacetato de 4-(1-(3-amoniobenzoil)piperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io

(16):

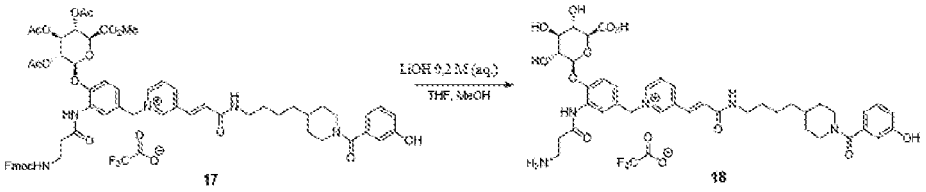
O composto 15 (10,3 mg, 0,008 mmol) foi suspenso em DCM (240 µl) e TFA (60 µl) foi adicionado. A mistura de reação se tornou homogênea após a adição de TFA. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Após 4 horas, o solvente foi removido sob vácuo e o produto bruto foi diluído com DMSO/água e purificado por HPLC preparativa para o composto do título (5,4 mg, 0,004 mmol, 51,3%) denominado de MDPr-ManQ-6050. LCMS: tR = 1,45 minutos; m/z = 1027,46 [M+H]+.



[00622] Exemplo 17. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4, 5-triacetoxi-6-(metoxicarbonil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-3-((E)-3-((4-(1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-4-ilo)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io (17):

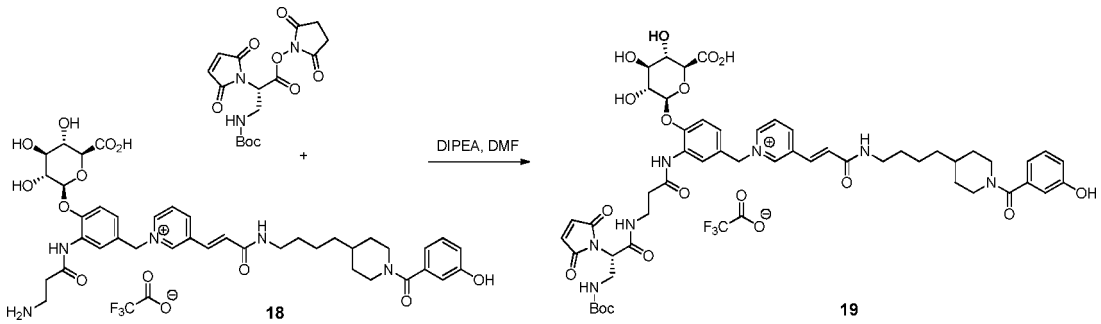
Triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(bromometil)fenoxi)-6-(metoxicarbonil)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-tri-ila (46,6 mg, 0,057 mmol) e (E)-N-(4-(1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida (20,0 mg, 0,048 mmol) foram dissolvidos em DMF anidra (600 µl). A entrada de brometo de benzila como agente de quaternização foi preparada de acordo com o procedimento de Mol. Cancer Ther. (2016) 15(5): 93 a 945 cuja descrição é incorporada no presente documento especificamente a título de referência. A mistura de reação foi aquecida a 55 °C por 10 horas. Após 10

horas, a reação foi arrefecida até temperatura ambiente e diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (60,1 mg, 0,048 mmol, 83,5%). LCMS: tR = 1,81 minutos; m/z = 1138,75 [M+H]+.



[00623] Exemplo 18. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-aminopropanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzila)-3-((E)-3-((4-(1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io (18):

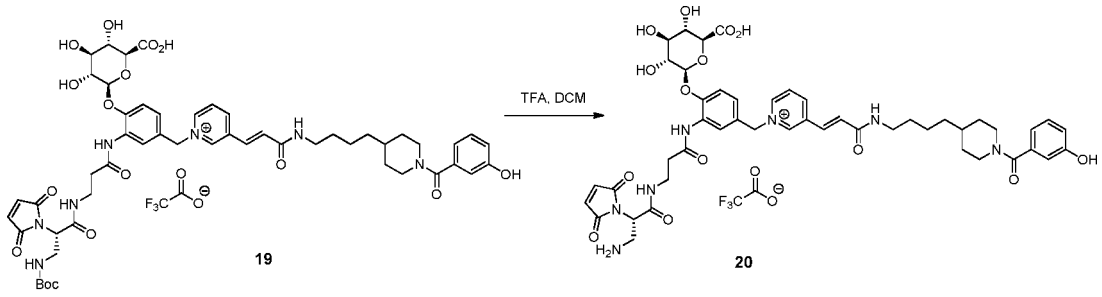
O composto 17 (60,1 mg, 0,048 mmol) foi dissolvido em uma mistura 1:1 de MeOH e THF (2,4 ml). A solução foi arrefecida em gelo antes da adição de uma solução de LiOH (0,2 M, 2,4 ml, 0,48 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos e aquecida à temperatura ambiente lentamente. Após 4 horas, a reação foi acidificada com uma gota de ácido acético, em seguida, diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (25,4 mg, 0,025 mmol, 53%). LCMS: tR = 1,06 minutos; m/z = 776,18 [M+H]+.



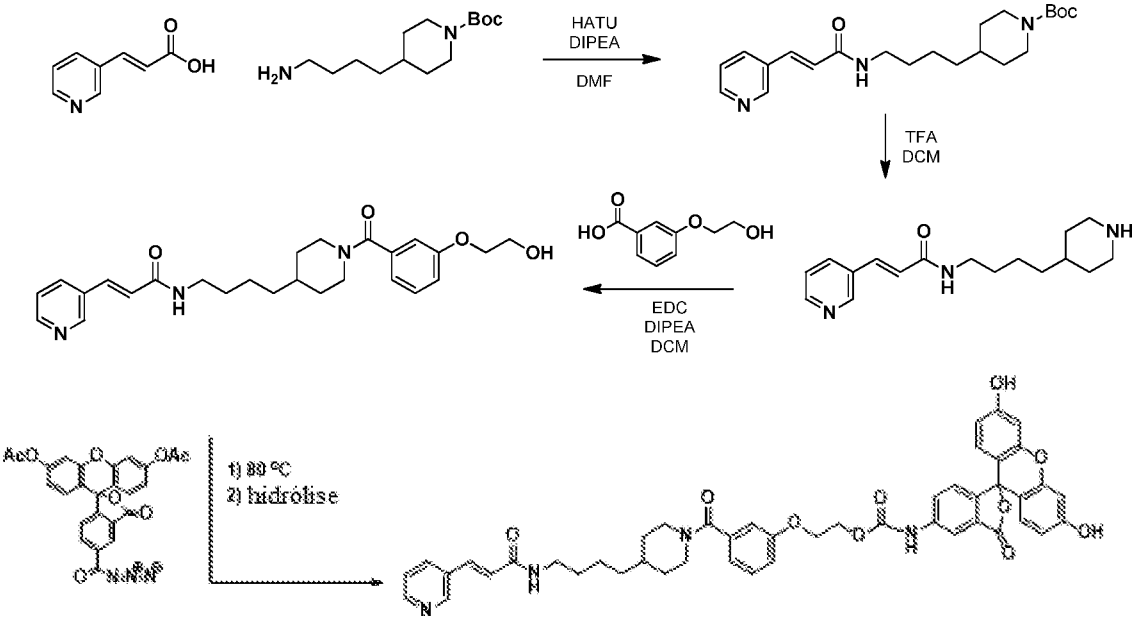
[00624] Exemplo 19. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2) (2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanamido) propanamido) propanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-3-((E)-3-((4-(1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io

(19):

O composto 18 (10 mg, 0,01 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (400 µl) seguido pela adição de DIPEA (5,2 µl). Em seguida, (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanoato de 2,5-Dioxopirrolidin-1-ila (4,6 mg, 0,012 mmol) em DMF anidra (100 µl) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Após 2 horas, a reação foi acidificada com HOAc (5 ml), diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (6,3 mg, 0,005 mmol, 54,7%). LCMS: tR = 1,34 minuto; m/z = 1142,70 [M+H]+.



[00625] Exemplo 20. Preparação do fluoróforo de NAMPTi para o ensaio de polarização por fluorescência.



[00626] Etapa 1: O ácido (2E)-3-(piridin-3-il)prop-2-enoico (698 mg, 4,68 mmol) foi dissolvido em DMF (24 ml) e tratado com DIPEA (2 ml, 11,7 mmol) e HATU (1,80 g 4,68 mmol). Após 5 minutos, 4-(4-

aminobutil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,00 g, 3,90 mmol) foi adicionado como uma solução em DMF (8 ml). A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente da reação foi removido sob vácuo, e o resíduo redissolvido em EtOAc e depois lavado uma vez com água, duas vezes com NaHCO3 saturado e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi seca com Na2SO4 anidro e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc/hexanos) para fornecer (E)-4-(4-(3-(piridin-3-il)acrilamido)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,16 g 3,00 mmol, 77%). LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 388,3 [M+H]+. RMN de 1H (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,78 - 8,71 (m, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,62 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 6,45 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,68 (t, 1H), 4,18 - 3,90 (m, 2H), 3,40 (td, J = 7,2, 5,9 Hz, 2H), 2,76-2,55 (m, 2H), 1,70 - 1,51 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,43 - 1,31 (m, 3H), 1,31 - 1,20 (m, 2H), 1,07 (qd, J = 12,5, 4,4 Hz, 2H).

[00627] Etapa 2: (E)-4-(4-(3-(piridin-3-il) acrilamido)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila da etapa 1 (1,06 g, 2,75 mmol) foi dissolvido em diclorometano (15 ml) e tratado com TFA (3 ml) por 90 minutos. A reação foi concentrada *in vacuo*, redissolvida em 1:1 de MeCN:H2O e concentrada novamente em (E)-N-(4-(piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida como o sal di-TFA (1,30 g, 2,69 mmol, 98%). LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 288,2 [M+H]+. RMN de 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,01 - 8,93 (m, 1H), 8,74 (dd, J = 5,5, 1,4 Hz, 1H), 8,60 (dtt, J = 8,2, 1,5, 0,6 Hz, 1H), 7,99 - 7,87 (m, 1H), 7,61 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,40 - 3,28 (m, 6H), 2,95 (td, m, 2H) , 2,02 - 1,86 (m, 2H), 1,69 - 1,53 (m, 3H), 1,50 - 1,24 (m, 6H).

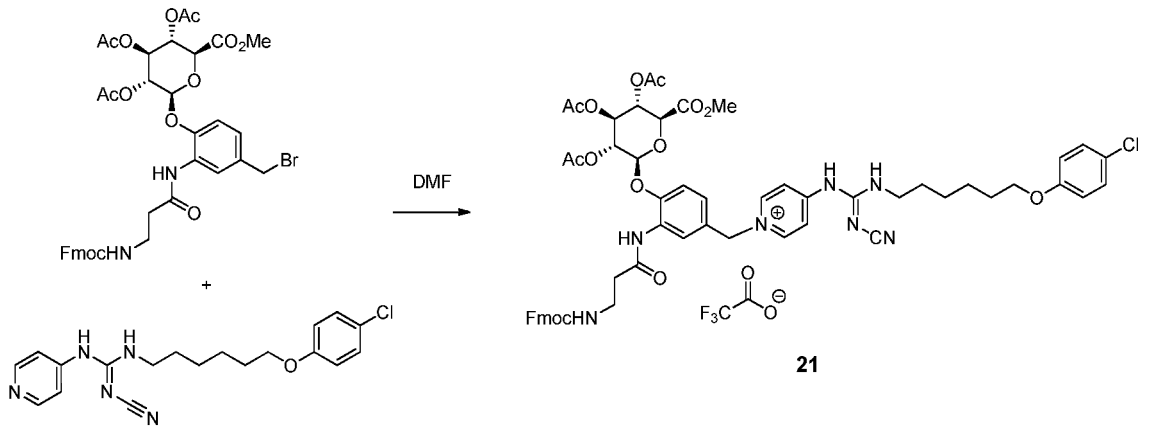
[00628] Etapa 3: A um vaso de reação que contém sal de TFA de (E)-N-(4-(piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida (30 mg, 0,058 mmol) e ácido 3-(2-hidroxietoxi)benzoico (0,058 mmol) foi adicionada uma solução 0,25 M de EDC em DCM (350 µl, 0,087 mmol) seguida por uma solução a

0,25 M de DMAP em DCM (350 µl, 0,087 mmol) e DIPEA (51 µl, 0,29 mmol). A reação foi agitada em por 3 horas, em seguida, concentrada *in vacuo*. O material bruto foi redissolvido em EtOAc e lavado duas vezes com água, uma vez com NH4Cl saturado e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi seca com Na2SO4 anidro e concentrada. O produto intermediário resultante foi tratado com TFA a 30% em DCM durante 30 minutos, depois concentrado *in vacuo*. A purificação por HPLC preparativa proporcionou (E)-N-(4-(1-(3-(2-hidroxietoxi)benzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida LCMS: tR = 0,79 minuto; m/z = 452,3 [M+H]+.

[00629] Etapa 4: (E)-N-(4-(1-(4-(2-hidroxietoxi)benzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida foi condensada com o diacetato de fluoresceína-5-carbonil azida por meio de redisposição de Curtius seguido de hidrólise dos acetatos.

[00630] Exemplo 20: Trifluoroacetato de 1-(3-(3-((S)-3-amonio-2-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanamido) propanamido)propanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-3-((E)-3-((4-(2,2,2-1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)butil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-1-io (2,2)

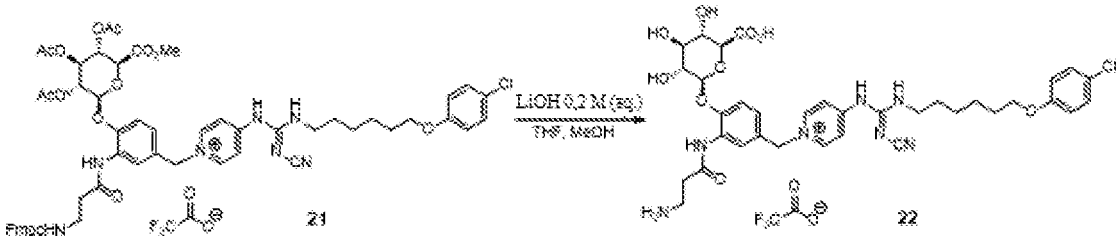
[00631] O composto 19 (6,3 mg, 0,0054 mmol) foi suspenso em DCM (300 µl), e TFA foi adicionado (60 µl). A mistura de reação se tornou homogênea após a adição de TFA. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após 1 hora, o solvente foi removido sob vácuo e o produto bruto foi diluído com DMSO/água e purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (5,9 mg, 0,0050 mmol, 92,5%) denominado de MDPr-GlucQ-6048. LCMS: tR = 1,08 minutos; m/z = 942,28 [M+H]+.



[00632] Exemplo 21. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4, 5-triacetoxi-6-(metoxicarbonil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-4-((E)-3-(6-(4-clorofenoxi) hexil)-2-cianoguanidino)-piridina-1,2-io (21):

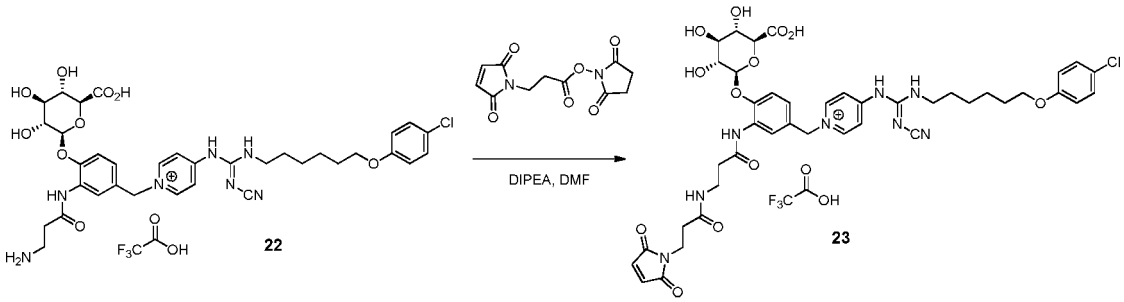
Triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(bromometil)fenoxi)-6-(metoxicarbonil)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-tri-ila (48,1 mg, 0,059 mmol) e (E)-N-(4-(1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida (14,7 mg, 0,040 mmol) foram dissolvidos em DMF anidra (500 µl). A entrada de brometo de benzila como agente de quaternização foi preparada de acordo com o procedimento de Mol. Cancer Ther. (2016) 15(5): 938 a 945 cuja descrição é especificamente incorporada no presente documento a título de referência. A mistura de reação foi aquecida a 55 °C por 2 horas. Após 2 horas, a reação foi arrefecida até temperatura ambiente e diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (36,8 mg, 0,033 mmol, 84,4%). LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 1.102,66 [M+H]+. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,25 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 8,74 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 7,36 – 7,22 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 – 6,83 (m, 2H), 5,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,50 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,34 – 4,27 (m, 2H), 4,21 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,39 – 3,20 (m, 4H), 2,59 –

2,52 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,69 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 1,56 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,46 – 1,[38] (m, 2H), 1,[38] – 1,29 (m, 2H).



[00633] Exemplo 22. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-amoniopropanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzila)-4-((E)-3-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-2-cianoguanidino)piridin-1-io (22):

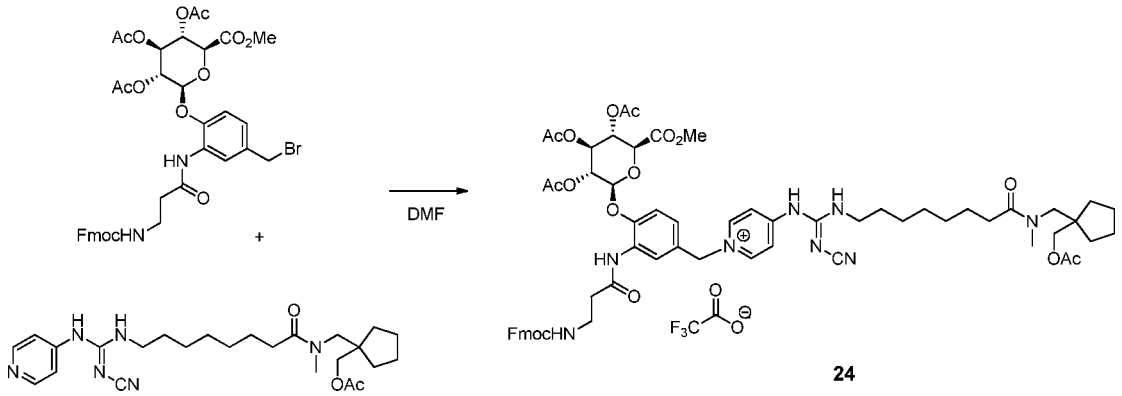
O composto 21 (36,8 mg, 0,03 mmol) foi dissolvido em uma mistura 1:1 de MeOH e THF (1,6 ml). A solução foi arrefecida em gelo antes da adição de uma solução de LiOH (0,2 M, 1,51 ml, 0,30 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos e aquecida à temperatura ambiente lentamente. Após 4 horas, a reação foi acidificada com uma gota de ácido acético, em seguida, diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (16,0 mg, 0,017 mmol, 54,6%). LCMS: tR = 1,08 minuto; m/z = 740,48 [M+H]+.



[00634] Exemplo 23. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-(3-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il) propanamido)-propanamido)benzil)-4-((E)-3-(6-(4-clorofenoxi)hexil)-cianoguanidino)piridin-1-io (23):

O composto 22 (16,0 mg, 0,017 mmol) foi dissolvido em DMF

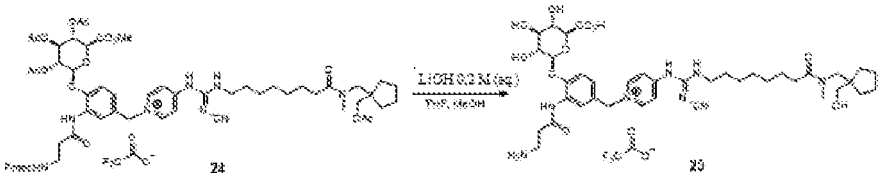
anidro (400 µl) seguido pela adição de DIPEA (8,6 µl). Em seguida, 3-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propionato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila (5,7 mg, 0,021 mmol) foi adicionado em DMF anidra (100 µl) . A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após 1 hora, a reação foi acidificada com HOAc (8 µl), diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (9,6 mg, 0,009 mmol, 57,9%) denominado de MDPr-GlucQ-CHS828. LCMS: tR = 1,360 minuto; m/z = 891,15 [M+H]+.



[00635] Exemplo 24. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4, 5-triacetoxi-6-(metoxicarbonil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-4-((E)-3-(8-(((1-(acetoximetil)ciclopentil)metil)))-(metil)amino)-8-oxo-octil)-2-cianoguanidino)piridin-1-io (24):

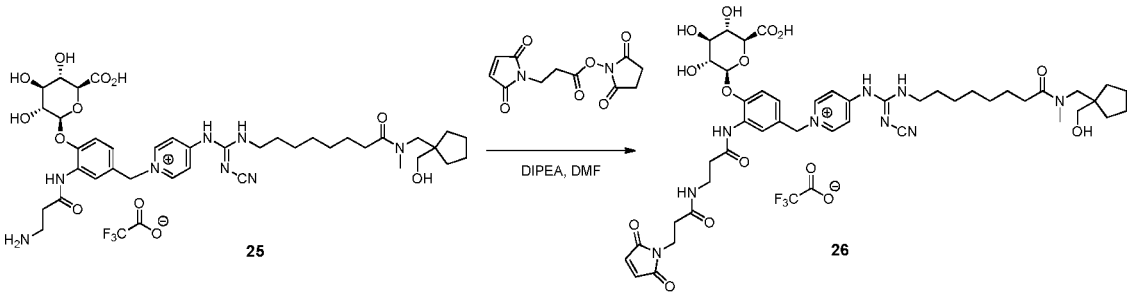
Triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(bromometil)fenoxi)-6-(metoxicarbonil)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-tri-ila (40 mg, 0,05 mmol) e (E)-(1-((8-(2-ciano-3-(piridin-4- il) guanidino)-N-metiloctanamido)metil)ciclopentil)acetato de metila (19,5 mg, 0,041 mmol) foram dissolvidos em DMF anidra (800 µl) e a reação foi aquecida a 55 °C por 8 horas. A entrada de brometo de benzila como agente de quaternização foi preparada de acordo com o procedimento de Mol. Cancer Ther. (2016) 15(5): 938 a 945 cuja descrição é incorporada no presente documento especificamente a título de referência. Após 8 horas, a reação foi arrefecida

até temperatura ambiente, diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (34,9 mg, 0,029 mmol, 70,1%). LCMS: tR = 2,11 minutos; m/z = 1.201,72 [M+H]+.



[00636] Exemplo 25. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-amoniopropanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzila)-4-((E)-2-ciano-3-(8-(((1-(hidroximetil)ciclopentil)metil)(metil)amino)-8-oxo-octil)guanidino)piridin-1-io (25):

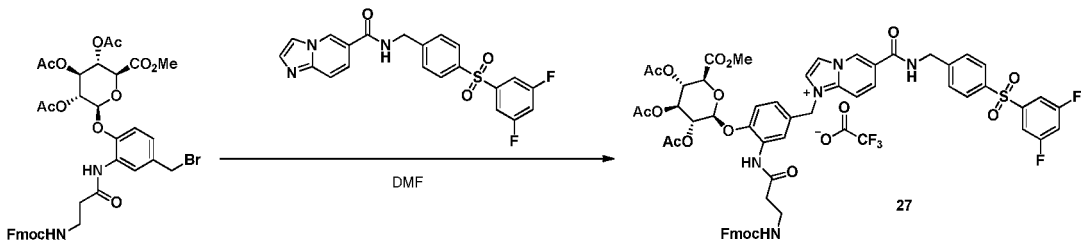
O composto 24 (34,9 mg, 0,027 mmol) foi dissolvido em uma mistura 1:1 de MeOH e THF (1,4 ml). A solução foi arrefecida em gelo antes da adição de uma solução de LiOH (0,2 M, 1,3 ml, 0,27 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos e aquecida à temperatura ambiente lentamente. Após 4 horas, a reação foi acidificada com uma gota de ácido acético, em seguida, diluída com DMSO e água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (18,4 mg, 0,020 mmol, 76,0%). LCMS: tR = 1,28 minutos; m/z = 797,43 [M+H]+.



[00637] Exemplo 26. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-(3-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanamido)-

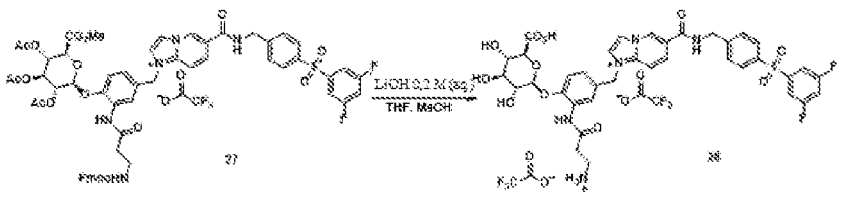
propanamido)benzil)-4-((E)-2-ciano-3-(8-(((1- 2,2,2-trifluoroacetato de (hidroximetil)ciclopentil)metil)-(metil)amino)-8-oxo-octil)guanidino) piridin-1-io (26):

O composto 25 (16,0 mg, 0,016 mmol) foi dissolvido em DMF anidra (500 µl) seguido pela adição de DIPEA (8,2 µl). Em seguida, 3-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila (5,4 mg, 0,02 mmol) foi adicionada em DMF anidra (100 µl). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após 1 hora, a reação foi acidificada com HOAc (8 µl), diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (9,6 mg, 0,009 mmol, 57,9%). LCMS: tR = 1,36 minuto; m/z = 948,29 [M+H]+.



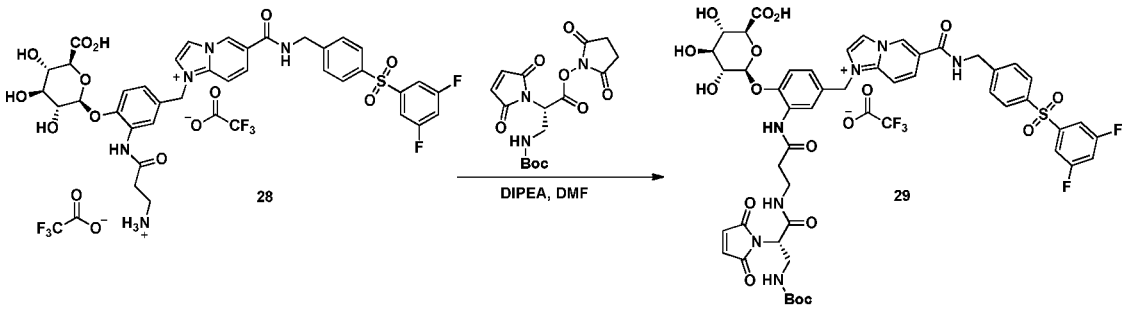
[00638] Exemplo 27. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4, 5-triacetoxi-6-(metoxicarbonil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-6-((4-((3,5-difluorofenil)sulfonil)benzil)carbamoil)-imidazo[1,2-a] piridin-1-io (27):

Triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-propanamido)-4-(bromometil) fenoxi)-6-(metoxicarbonil)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-tri-ila (22,8 mg, 0,028 mmol) e N-(4-((3,5-difluorofenil)sulfonil)benzil)-imidazo[1,2-a] piridina-6-carboxamida (10 mg, 0,023 mmol) foram dissolvidos em DMF anidra (500 µl), e a reação foi aquecida a 55 °C de um dia para o outro. A reação foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para proporcionar o composto do título (28,1 mg, 0,022 mmol, 78,7%). LCMS: tR = 2,05 minutos; m/z = 1158,06 [M+H]+.



[00639] Exemplo 28. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-amoniopropanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzila)-6-((4-((3,5-difluorofenil)-sulfonil)benzil)carbamoil)imidazo[1,2-a] piridin-1-io (28):

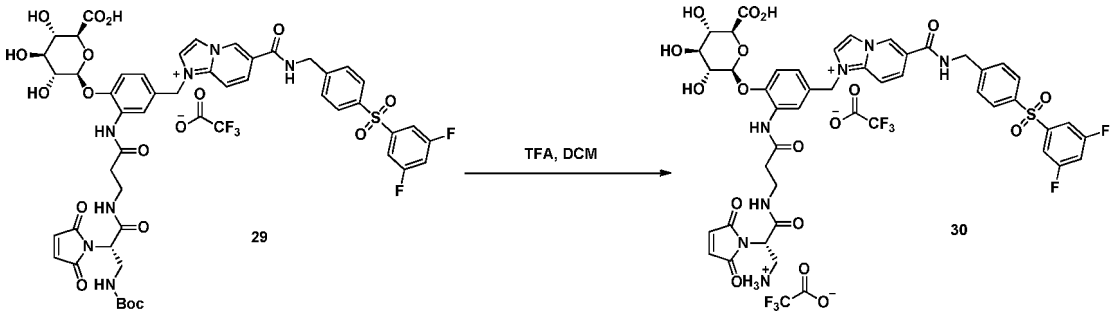
O composto 27 (28,1 mg, 0,022 mmol) foi dissolvido em uma mistura 1:1 de MeOH e THF (1,2 ml). A solução foi arrefecida em gelo antes da adição de uma solução de LiOH (0,2 M, 1,1 ml, 0,22 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos e aquecida à temperatura ambiente lentamente. Após 3 horas, a reação foi acidificada com uma gota de ácido acético, em seguida, diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (14,0 mg, 0,014 mmol, 61,9%). LCMS: tR = 1,22 minutos; m/z = 796,17 [M+H]+.



[00640] Exemplo 29. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2) (2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanamido) propanamido) propanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxitetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-6-((4-(3,5-difluorofenil)-sulfonil)benzil)carbamoil)imidazo[1,2-a] piridin-1-io (29):

O composto 28 (14 mg, 0,012 mmol) foi dissolvido em DMF anidra (400 µl) seguido pela adição de DIPEA (6,3 µl). Em seguida, (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-

il)propanoato de 2,5-Dioxopirrolidin-1-ila (6,0 mg, 0,016 mmol) em DMF anidra (100 µl) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após 30 minutos, a reação foi acidificada com HOAc (6 µl), diluída com DMSO/água e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (10,3 mg, 0,009 mmol, 72,8%). LCMS: tR = 1,55 minutos; m/z = 1.062,10 [M+H]+.

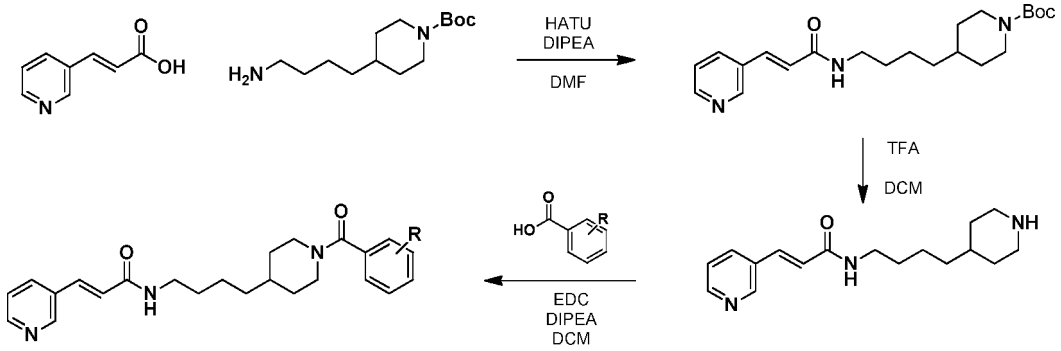


[00641] Exemplo 30. (2,2)-trifluoroacetato de 1-(3-(3-((S)-3-amonio-2-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)propanamido) propanamido) propanamido)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-carboxi-3,4,5-tri-hidroxi-tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)benzil)-6-((4-((3,5-difluorofenil)sulfonil)benzil)-carbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-1-io (30):

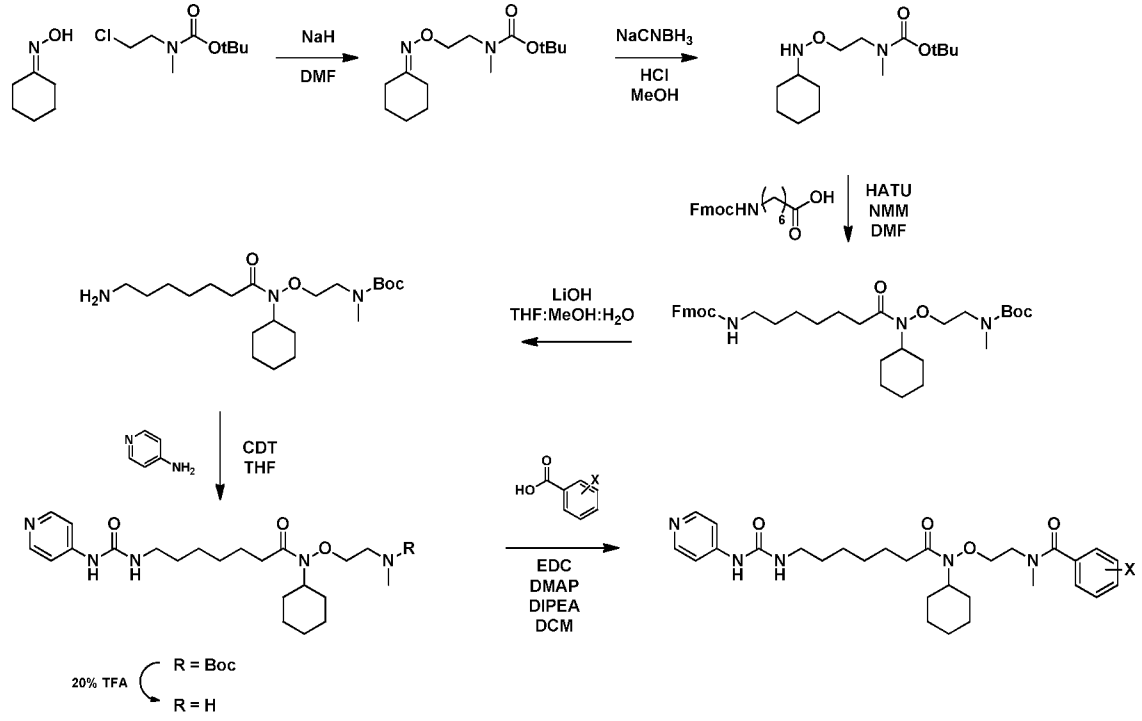
O composto 29 (10,3 mg, 0,009 mmol) foi suspenso em DCM (240 µl), e TFA foi adicionado (60 µl). A mistura de reação se tornou homogênea após a adição de TFA. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Após 4 horas, o solvente foi removido por vácuo e o produto bruto foi diluído com DMSO/água e purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (9,9 mg, 0,008 mmol, 95%). LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 962,07 [M+H]+.

PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE INIBIDORES DE NAMPT.

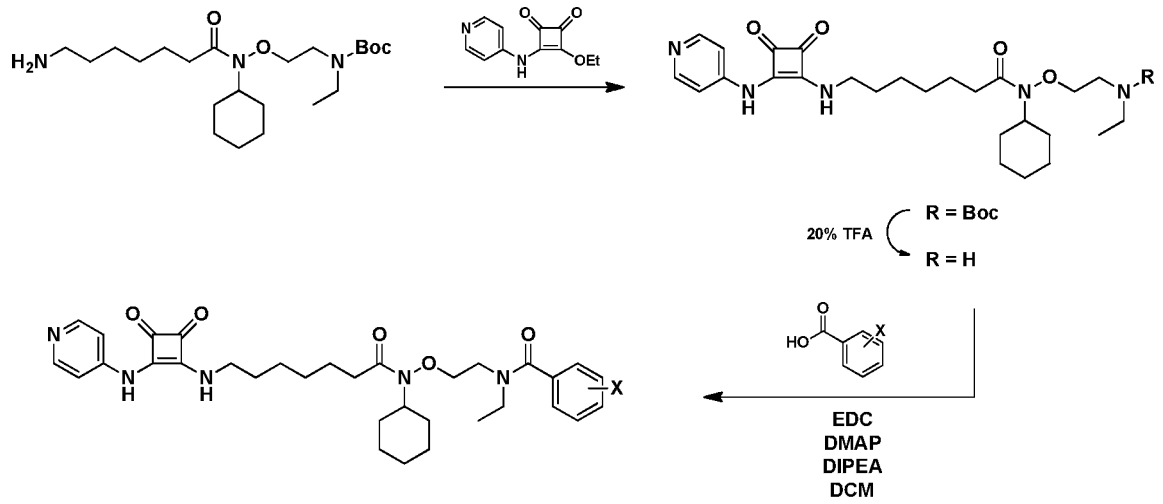
[00642] Esquema 1 Exemplo de preparação de um derivado do composto de NAMPTi em que H_N-DA é uma porção de amida piridil-vinilóga e a Unidade Traseira de NAMPT é uma porção de benzamida substituída.



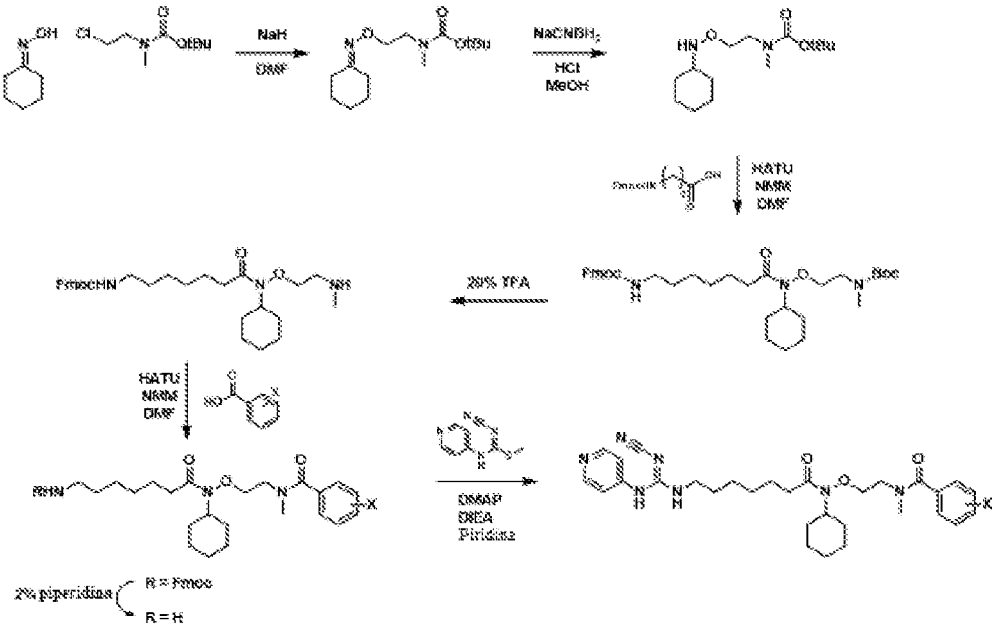
[00643] Esquema 2 Preparação exemplificativa de um composto derivado de NAMPTi no qual H_N-DA é uma porção de piridil-ureia e a Unidade Traseira de NAMPT é uma porção de benzamida opcionalmente substituída.



[00644] Esquema 3 Preparação exemplificativa de um composto derivado de NAMPTi no qual H_N-DA é uma porção de piridil-esquaramida e a Unidade Traseira de NAMPT é uma porção de benzamida opcionalmente substituída.



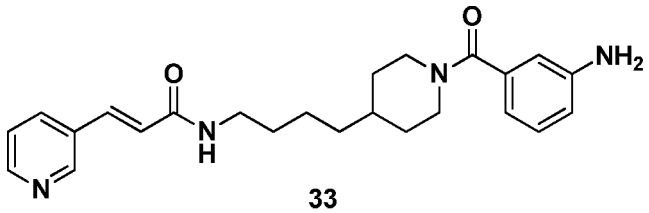
[00645] Esquema 4 Preparação exemplificativa alternativa de um composto derivado de NAMPTi no qual H_N-DA é uma porção de piridil-esquaramida e a Unidade Traseira de NAMPT é uma porção de benzamida opcionalmente substituída.



[00646] Exemplo 31: (E)-4-(4-(3-(piridin-3-il)acrilamido)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (31): O ácido (2E)-3-(piridin-3-il)prop-2-enoico (698 mg, 4,68 mmol) foi dissolvido em DMF (24 ml) e tratado com DIPEA (2 ml, 11,7 mmol) e HATU (1,80 g 4,68 mmol). Após 5 minutos, 4-(4-aminobutil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,00 g, 3,90 mmol) foi adicionado como uma solução em DMF (8 ml). A reação

foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente da reação foi removido sob vácuo, e o resíduo redissolvido em EtOAc e depois lavado uma vez com água, duas vezes com NaHCO3 saturado e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi seca com Na2SO4 anidro e concentrada. O produto cru obtido foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (EtOAc/hexano) para gerar o composto de título (1,16 g, 3,00 mmol, 77%). LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 388,3 [M+H]+. RMN de 1H (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,78 - 8,71 (m, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,62 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 6,45 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,68 (t, 1H), 4,18 - 3,90 (m, 2H), 3,40 (td, J = 7,2, 5,9 Hz, 2H), 2,76-2,55 (m, 2H), 1,70 - 1,51 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,43 - 1,31 (m, 3H), 1,31 - 1,20 (m, 2H), 1,07 (qd, J = 12,5, 4,4 Hz, 2H).

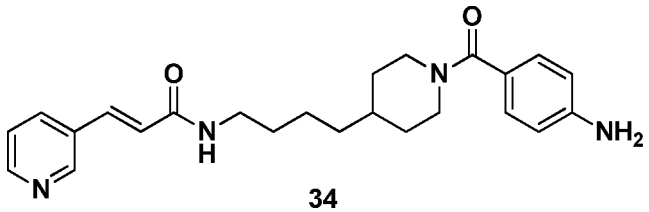
[00647] Exemplo 32. (E)-N-(4-(piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida (32): O composto 31 (1,06 g, 2,75 mmol) foi dissolvido em diclorometano (15 ml) e tratado com TFA (3 ml) por 90 minutos. A reação foi concentrada *in vacuo*, redissolvida em 1:1 MeCN:H2O e concentrada novamente no composto do título como o sal de di-TFA (1,30 g, 2,69 mmol, 98%). LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 288,2 [M+H]+. RMN de 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,01 - 8,93 (m, 1H), 8,74 (dd, J = 5,5, 1,4 Hz, 1H), 8,60 (dtt, J = 8,2, 1,5, 0,6 Hz, 1H), 7,99 - 7,87 (m, 1H), 7,61 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,40 - 3,28 (m, 6H), 2,95 (td, m, 2H) , 2,02 - 1,86 (m, 2H), 1,69 - 1,53 (m, 3H), 1,50 - 1,24 (m, 6H).



33

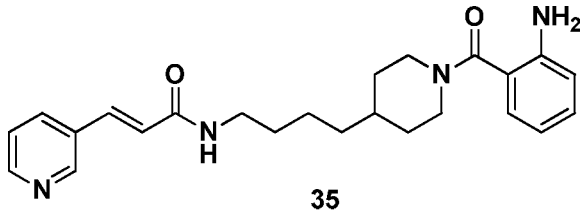
[00648] Exemplo 33. (E)-N-(4-(1-(3-aminobenzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida (33): A um vaso de reação que contém o composto 32 (30 mg, 0,058 mmol) e ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoico (14 mg, 0,058 mmol) foi adicionada uma

solução a 0,25 M de EDC em DCM (350 µl, 0,087 mmol), seguida por uma solução a 0,25 M de DMAP em DCM (350 µl, 0,087 mmol) e DIPEA (51 µl, 0,29 mmol). A reação foi agitada em por 3 horas, em seguida, concentrada *in vacuo*. O material bruto foi redissolvido em EtOAc e lavado duas vezes com água, uma vez com NH4Cl saturado e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi seca com Na2SO4 anidro e concentrada. O produto intermediário resultante foi tratado com TFA a 30% em DCM durante 30 minutos, depois concentrado *in vacuo*. A purificação por HPLC preparativa produziu o composto do título (22,1 mg, 0,042 mmol, 73%). LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 407,3 [M+H]+.



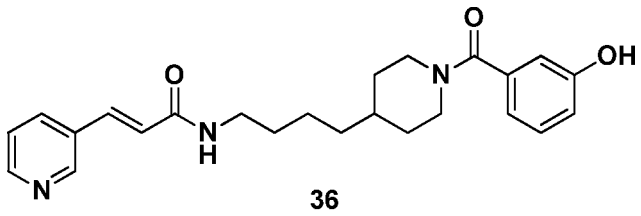
34

[00649] Exemplo 34. (E)-N-(4-(1-(4-aminobenzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida (34): O composto do título foi preparado de acordo com os métodos para os compostos 32 e 33 utilizando o ácido 4-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoico como ácido de partida. LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 407,3 [M+H]+.



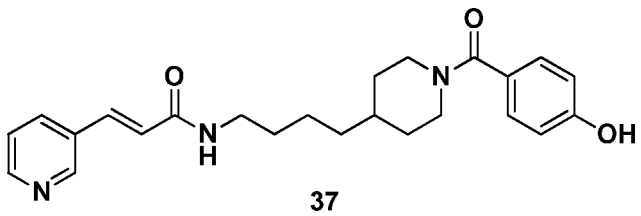
35

[00650] Exemplo 35. (E)-N-(4-(1-(2-aminobenzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida (35): O composto do título foi preparado de acordo com os métodos para os compostos 32 e 33 utilizando o ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoico como ácido de partida. LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 407,3 [M+H]+.



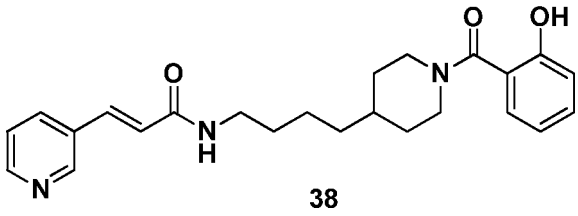
36

[00651] Exemplo 36. (E)-N-(4-(1-(3-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida (36): A um vaso de reação que contém o composto 32 (30 mg, 0,058 mmol) e ácido 3-hidroxibenzoico (8,0 mg, 0,058 mmol) foi adicionada uma solução a 0,25 M de EDC em DCM (350 µl, 0,087 mmol) seguida por uma solução 0,25 M de DMAP em DCM (350 ml, 0,087 mmol) e DIPEA (51 ml, 0,29 mmol). A reação foi agitada em por 3 horas, em seguida, concentrada *in vacuo*. A purificação por HPLC preparativa produziu o composto do título (12,1 mg, 0,023 mmol, 40%). LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 408,3 [M+H]+.



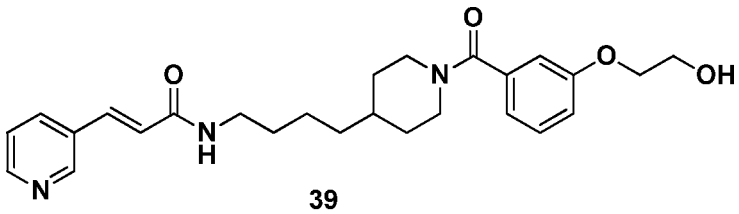
37

[00652] Exemplo 37. (E)-N-(4-(1-(4-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida (37): O composto do título foi preparado de acordo com o método para o composto 36 com o uso do ácido 4-hidroxibenzoico como o ácido de partida. LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 408,3 [M+H]+.



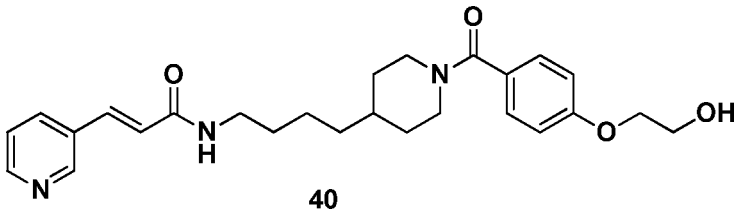
38

[00653] Exemplo [38]. (E)-N-(4-(1-(2-hidroxibenzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida ([38]): O composto do título foi preparado de acordo com o método do composto 36 com o uso de ácido 2-hidroxibenzoico como o ácido de partida. LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 408,2 [M+H]+.



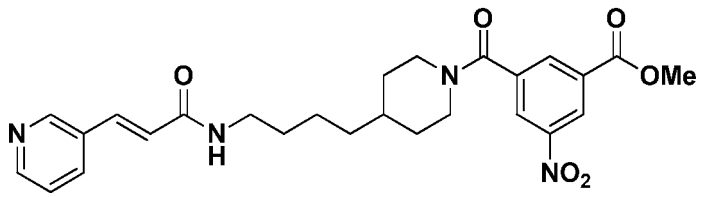
39

[00654] Exemplo 39. (E)-N-(4-(1-(3-(2-hidroxietoxi)benzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida (39): O composto do título foi preparado de acordo com o método do composto 36 com o uso de ácido 3-(2-hidroxietoxi)benzoico como o ácido de partida LCMS: tR = 0,79 minutos; m/z = 452,3 [M+H]+.



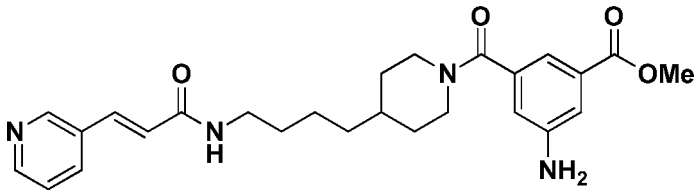
40

[00655] Exemplo 40. (E)-N-(4-(1-(4-(2-hidroxietoxi)benzoil)piperidin-4-il)butil)-3-(piridin-3-il)acrilamida (40): O composto do título foi preparado de acordo com o método para o composto 36 com o uso de ácido 4-(2-hidroxietoxi)benzoico como o ácido de partida. LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 452,3 [M+H]+.



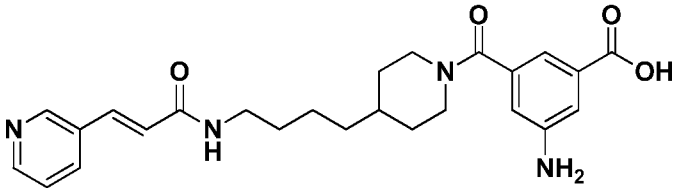
41

[00656] Exemplo 41. (E)-3-nitro-5-(4-(4-(3-(piridin-3-il)acrilamido)butil)-piperidina-1-carbonil)benzoato de metila (41): O composto do título foi preparado de acordo com o método do composto 32, com o uso do ácido 3-(metoxicarbonil)-5-nitrobenzoico como ácido de partida. LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 495,4 [M+H]+.



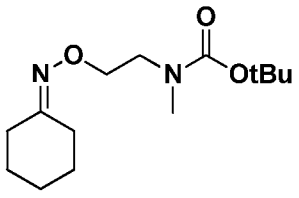
42

[00657] Exemplo 42. (E)-3-amino-5-(4-(4-(3-(piridin-3-il)acrilamido)butil)-piperidina-1-carbonil)benzoato de metila (42): A uma solução agitada de 41 (35 mg, 0,057 mmol) em 10:1 de MeOH:AcOH foi adicionado pó de Zn (~ 40 mg) em porções. Após 2 horas, a reação foi filtrada através de um tampão de Celite e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi redissolvido em DMSO e purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (24 mg, 0,052 mmol, 91%). LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 465,4 [M+H]+.



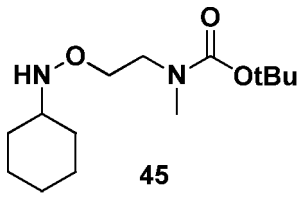
43

[00658] Exemplo 43. Ácido (E)-3-amino-5-(4-(4-(3-(piridin-3-il)acrilamido)butil)-piperidina-1-carbonil)benzoico (43): A uma solução agitada de 42 (5,0 mg, 0,011 mmol) em 1:1 de MeOH:THF (500 ml) foi adicionada uma solução a 0,2 M de LiOH (269 ml, 0,054 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas e, em seguida, arrefecida bruscamente com HCl 4N. A reação foi concentrada *in vacuo*, em seguida, redissolvida em DMSO e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (3,9 mg, 0,007 mmol, 64%). LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 451,4 [M+H]+.



44

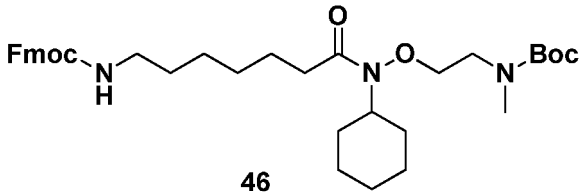
[00659] Exemplo 44. (2-((ciclo-hexilidenamino)oxi)etil)(metil)-carbamato de terc-butila (44): Oxima de ciclo-hexanona (478 mg, 4,22 mmol) obtida em 8 ml de DMF e resfriada em banho de gelo. NaH (338 mg, 14,08 mmol, dispersão a 60% em óleo mineral) foi adicionado por porções, e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 1 hora sob árgon, após esse instante, (2-cloroetil)(metil)carbamato de terc-butila (818 mg, 4,22 mmol) em 2 ml de DMF foi adicionado, o banho de gelo foi removido e a mistura de reação agitada à temperatura ambiente por 20 horas, em seguida, aquecida por 3 horas a 60 °C. A mistura foi arrefecida bruscamente, filtrada, o filtrado foi concentrado *in vacuo*, e o resíduo foi dividido entre NH4Cl saturado e éter. O extrato aquoso foi extraído mais uma vez com éter, e os extratos orgânicos combinados foram lavados uma vez com NaOH 0,5M, uma vez com salmoura, secos sobre MgSO4, filtrados e concentrados *in vacuo* para fornecer o composto do título (696 mg, 2,57 mmol, 61 %) LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 293,2 [M+H]+. RMN de 1H (400 MHz, CDCl3, δ): 1,46 (s, 9H), 1,56-1,73 (m, 6H), 2,18-2,23 (m, 2H), 2,45 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,40-3,54 (m, 2H), 4,05-4,17 (m, 2H).



45

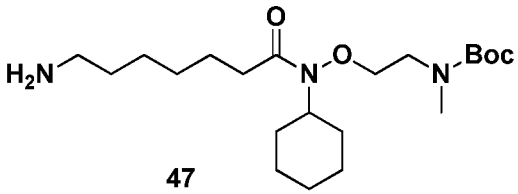
[00660] Exemplo 45. (2-((ciclo-hexilamino)oxi)etil)(metil)carbamato de terc-butila (45): O composto 44 (696 mg, 2,57 mmol) foi obtido em 10 ml de MeOH e resfriado em um banho de gelo. Uma pequena quantidade de alaranjado de metila foi adicionada, em seguida, cianoboro-hidreto de sódio (323 mg, 5,15 mmol). À solução amarela foi adicionado HCl 2 M em MeOH até a cor mudar para rosa. Foi agitada por 30 minutos em gelo, em seguida, o banho de gelo foi removida e agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*, em seguida, suspensa em água, sobre a qual o pH da mistura foi ajustado para 9 com KOH 6 N, diluído com

um volume igual de salmoura e extraído quatro vezes com CH_2Cl2. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de magnésio e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica ($MeOH/CH_2Cl2$) para fornecer o composto 37 (534 mg, 1,96 mmol, 76%). LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 293,2 [M+H]+. RMN de 1H (400 MHz, CDCl3, δ): 1,02-1,33 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,54-1,68 (m, 2H), 1,74 (dt, J = 13,3, 3,9 Hz, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,66-2,85 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,30-3,53 (m, 2H), 3,77 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 5,50 (br s, 1H).



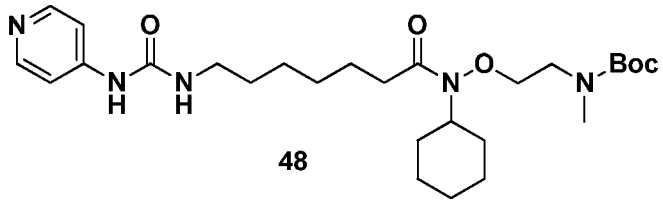
46

[00661] Exemplo 46. (12-ciclo-hexil-1-(9H-fluoren-9-il)-3,11-dioxo-2,13-dioxa-4,12-diazapentadecan-15-il) (metil)carbamato de terc-butila (46): Uma solução de ácido Fmoc-amino-heptanoico (720 mg, 1,96 mmol), NMM (0,26 ml, 2,36 mmol) e HATU (894 mg, 2,36 mmol) em 5 ml de DMF foi adicionada ao composto 45 (534 mg, 1,96 mmol) em 5 ml de DMF, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente sob árgon de um dia para o outro. A mistura de reação foi parcialmente concentrada *in vacuo*, diluída com EtOAc e lavada duas vezes com solução NaHCO3 saturado. O extrato aquoso foi extraído novamente com EtOAc, e os extratos orgânicos combinados foram lavados uma vez com salmoura, secos sobre MgSO4, filtrados e concentrados *in vacuo*. O produto cru obtido foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica ($MeOH/CH_2C_12$) para gerar o composto de título (339 mg, 0,55 mmol, 28%). LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 621,3 [M+H]+.



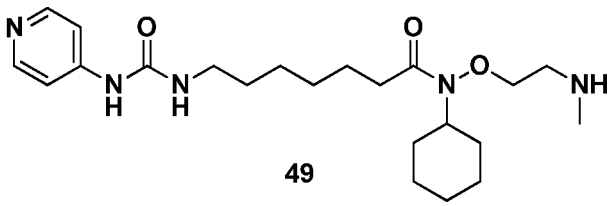
47

[00662] Exemplo 47.(2-((7-amino-N-ciclo-hexilheptanamido)oxi)etil-(metil)carbamato de terc-butila (47): O composto 47 foi preparado a partir do composto 46 pelo método de desproteção do composto 80. LCMS: tR = 1,06 minutos; m/z = 400,4 [M+H]+.



48

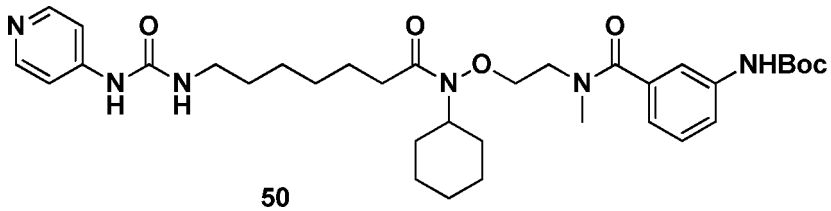
[00663] Exemplo 48. (2-((N-ciclo-hexil-7-(3-(piridin-4-il)ureido)-heptanamido)oxi)etil)(metil)carbamato de terc-butila (48): Carbonil ditriazol (358 mg, 2,18 mmol) e 4-aminopiridina (68,4 mg, 0,73 mmol) foram agitados em 15 ml de THF à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada uma vez com água, seca sobre Na2SO4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi ressuspenso em 10 ml de THF e adicionado ao composto 47 em 10 ml de THF com DIEA (0,25 ml, 1,45 mmol) e 2 ml de DMF para solubilidade, e a reação foi agitada à temperatura ambiente sob árgon 2,5 horas e concentrada *in vacuo.* O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto do título (183 mg) como um sólido esbranquiçado. LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 520,4 [M+H]+.



49

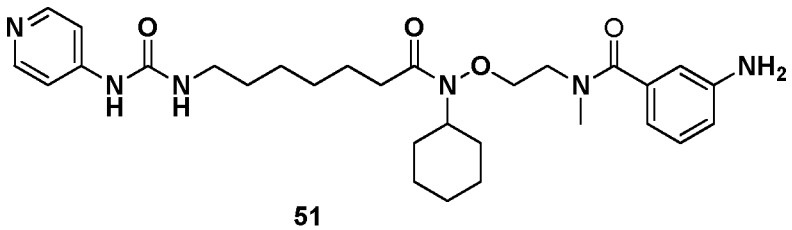
[00664] Exemplo 49. N-ciclo-hexil-N-(2-(metilamino)etoxi)-7-(3-(piridin-4-il)ureodo)heptanamida (49): O composto do título foi preparado a partir do composto 48 pelo método do composto 32. LCMS: tR = 1,56

minuto; m/z = 420,4 [M+H]+.



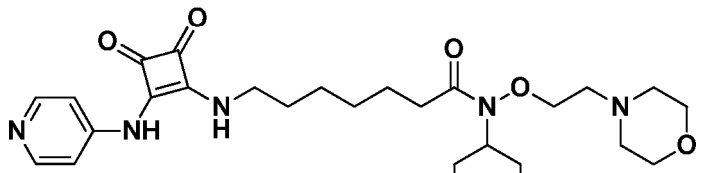
50

[00665] Exemplo 50. (3-((2-((N-ciclo-hexil-7-(3-(piridin-4-il)ureido)-heptanamido)oxi)etil)(metil)carbamoil)fenil)carbamato de terc-butila (50): O composto do título foi preparado a partir do composto 49 de acordo com o método de acoplamento na preparação do composto 33 com o uso do ácido 3-((terc-butoxicarbonil)-amino)benzoico como componente ácido. LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 639,5 [M+H]+.



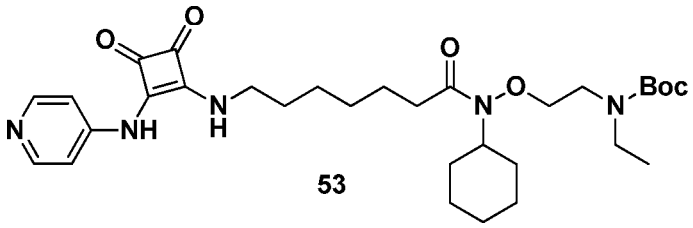
51

[00666] Exemplo 51. 3-amino-N-(2-((N-ciclo-hexil-7-(3-(piridin-4-il)ureido)-heptanamido)oxi)etil)-N-metilbenzamida (51): O composto do título foi preparado a partir de 50 pelo método do composto 32. LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 539,4 [M+H]+.



52

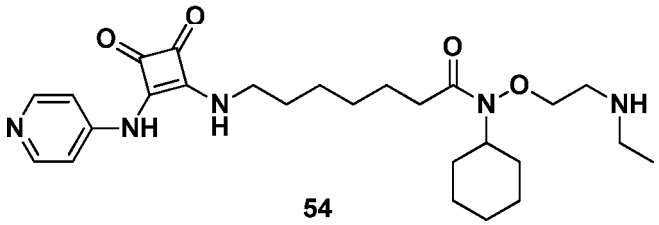
[00667] Exemplo 52. N-ciclo-hexil-7-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)-N-(2-morfolinoetoxi)heptanamida (52): O composto do título foi preparado de acordo com o documento WO2010/23307 A1 cujo procedimento é incorporado no presente documento especificamente a título de referência.



53

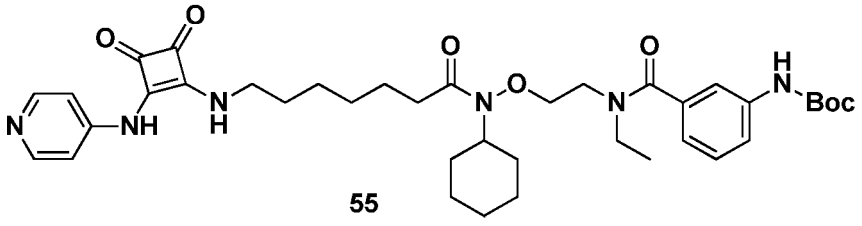
[00668] Exemplo 53. (2-((N-ciclo-hexil-7-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)heptanamido)oxi)etil)(etil)carbamato de terc-butila (53):

A uma solução do sal de TFA de (2-((7-amino-N ciclo-hexil-heptanamido)oxi)etil)(etil)carbamato de terc-butila (78,3 mg, 0,15 mmol) que é preparado de acordo com os procedimentos para o composto 47 a partir de (2-((ciclo-hexilidenamino)oxi)etil)(etil)-carbamato de terc-butila, em 2 ml de MeCN foi adicionado DIEA (77,5 µl, 0,45 mmol) e 3-etoxi-4-(piridin-4-ilamino))ciclobut-3-eno-1,2-diona (32,4 mg, 0,15 mmol), e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, e seguida, purificada por HPLC preparativa para produzir o composto do título (49,2 mg, 0,070 mmol, 47%). LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 586,4 [M+H]+.



54

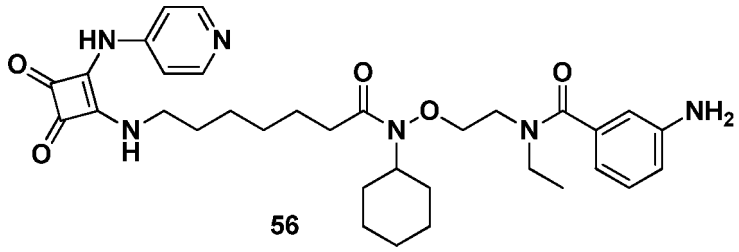
[00669] Exemplo 54. N-ciclo-hexil-7-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)-N-(2-(etilamino)etoxi)heptanamida (54): O composto do título foi preparado a partir do composto 53 pelo método do composto 32. LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 486,3 [M+H]+.



55

[00670] Exemplo 55. (3-((2-((N-ciclo-hexil-7-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino))ciclobut-1-en-1-il)amino)heptanamido)oxi)etil)(etil)carbamoil)

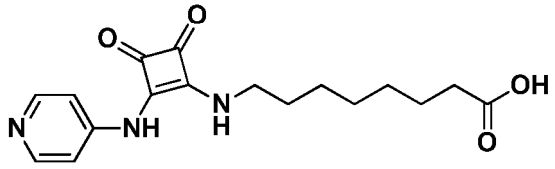
fenil)-carbamato de terc-butila (55): O composto do título foi preparado a partir do composto 54 de acordo com o método de acoplamento para a preparação do composto 33 com o uso do ácido 3-((terc-butoxicarbonil)-amino)benzoico como o ácido de partida. LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 705,4 [M+H]+.



56

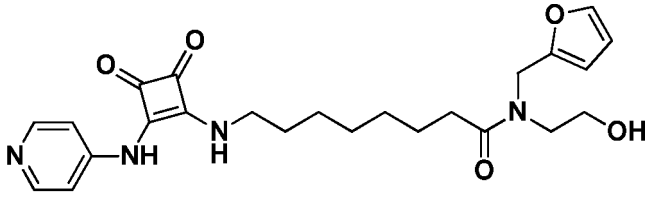
[00671] Exemplo 56. 3-amino-N-(2-((N-ciclo-hexil-7-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)heptanamido)oxi)etil)-N-etilbenzamida (56):

O composto do título foi preparado a partir do composto 55 de acordo com o método de desproteção que fornece o composto 33. LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 605,4 [M+H]+.



57

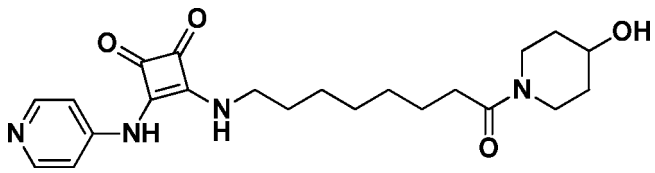
[00672] Exemplo 57. Ácido 8-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)octanoico (57): O composto do título foi preparado pelo método do composto 53 com o uso de ácido 8-amino-octanoico como amina de partida. LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 332,2 [M+H]+.



58

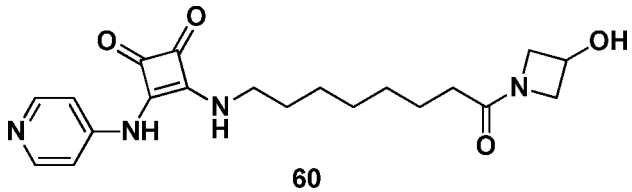
[00673] Exemplo 58. 8-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-

1-il)amino)-N-(furan-2-ilmetil)-N-(2-hidroxietil)octanamida (58): O composto do título foi preparado a partir do composto 57 e 2-((furan-2-ilmetil)amino) etan-1-ol pelo método do composto 31. LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 455,3 [M+H]+.



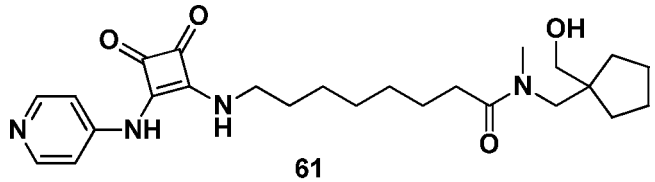
59

[00674] Exemplo 59. 3-((8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-8-oxo-octil)amino)-4-(piridin-4-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona (59): O composto do título foi preparado a partir do composto 57 e piperidin-4-ol pelo método de acoplamento na preparação do composto 32. LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 415,3 [M+H]+.



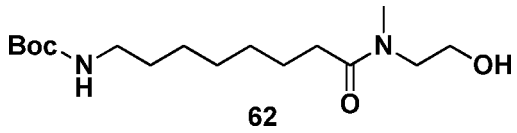
60

[00675] Exemplo 60. 3-((8-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-8-oxo-octil)amino)-4-(piridin-4-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona (60): O composto do título foi preparado a partir do composto 57 e azetidin-3-ol pelo método de acoplamento na preparação do composto 33. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 387,2 [M+H]+.



61

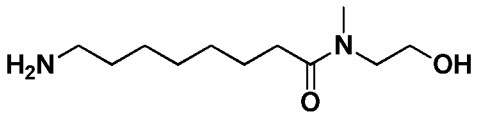
[00676] Exemplo 61. 8-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopentil)metil)-N-metiloctanamida (61): O composto do título foi preparado a partir do composto 47 e (1-((metilamino)-metil)ciclopentil)metanol pelo método do composto 31. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 457,3 [M+H]+.



62

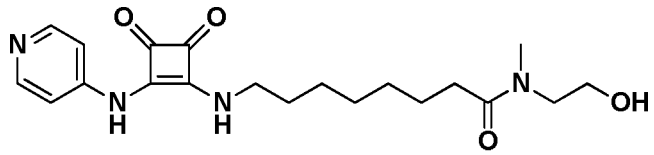
[00677] Exemplo 62. (8-((2-hidroxietil)(metil)amino)-8-oxo-octil)-carbamato de terc-butila (62):

O composto do título foi preparado a partir de ácido 8-((terc-butoxicarbonil)-amino)octanoico e 2-(metilamino)etan-1-ol de acordo com o método de acoplamento na preparação do composto 33. LCMS: tR = 1,55 minutos; m/z = 339,3 [M+H]+.



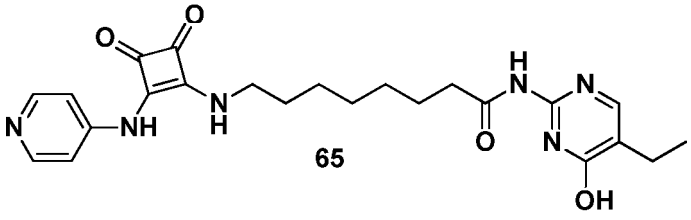
63

[00678] Exemplo 63. 8-amino-N-(2-hidroxietil)-N-metiloctanamida (63): O composto do título foi preparado a partir do composto 62 de acordo com o método de desproteção que fornece o composto 33. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 217,3 [M+H]+.



64

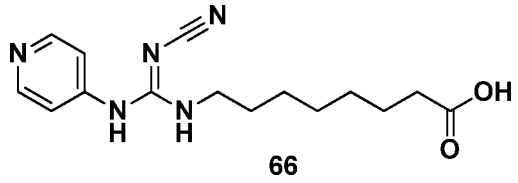
[00679] Exemplo 64. 8-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metiloctanamida (64): O composto do título foi preparado a partir do composto 63 de acordo com o método de condensação para o composto de preparação 53. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 389,4 [M+H]+.



65

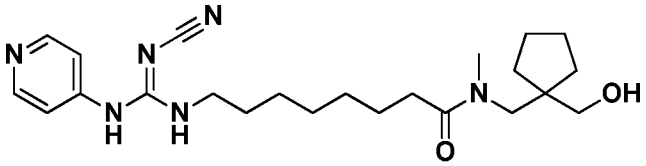
[00680] Exemplo 65. 8-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)-N-(5-etil-4-hidroxipirimidin-2-il)octanamida (65): O composto do

título foi preparado de acordo com o método do composto 31 com o uso do composto 57 como o ácido de partida. LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 453,26 [M+H]+.



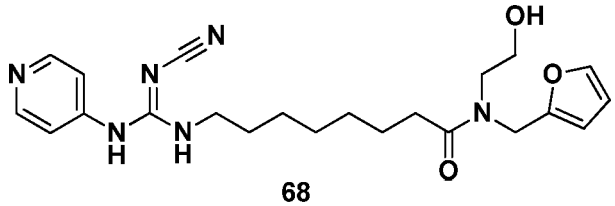
66

[00681] Exemplo 66. Ácido (E)-8-(2-ciano-3-(piridin-4-il)guanidino)octanoico (66): Uma solução de (Z)-N'-ciano-N-(piridin-4-il)metilsulfanilmetanimidamida (695 mg, 3,62 mmol), ácido 8-aminooctanoico (576 mg, 3,62 mmol), DMAP (486 mg, 3,98 mmol) e DIEA (1,90 ml, 10,85 mmol) em 17 ml de piridina foi aquecido a 70 °C sob árgon de um dia para o outro, concentrado sob vácuo e purificado por HPLC preparativa para dar o composto do título (668 mg, 2,20 mmol, 61%). LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 304,2 [M+H]+.



67

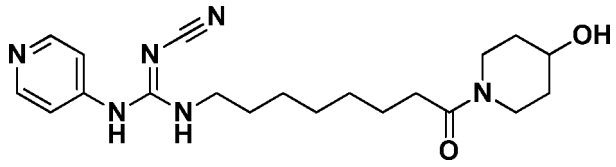
[00682] Exemplo 67. (E)-8-(2-ciano-3-(piridin-4-il) guanidino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopentil)metil)-N-metiloctanamida (67): O composto do título foi preparado a partir do composto 66 e (1-((metilamino)-metil)ciclopentil)metanol de acordo com o método do composto 31. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 429,3 [M+H]+.



68

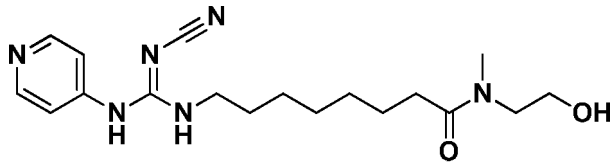
[00683] Exemplo 68. (E)-8-(2-ciano-3-(piridin-4-il) guanidino)-N-(furan-2-ilmetil)-N-(2-hidroxietil)octanamida (68): O composto do título foi preparado a partir do composto 66 e 2-((furan-2-ilmetil)amino) etan-1-ol de

acordo com método do composto 31. LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 427,3 [M+H]+.



69

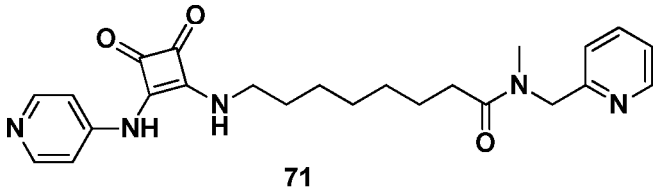
[00684] Exemplo 69. (E)-2-ciano-1-(8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-8-oxo-octil)-3-(piridin-4-il)guanidina (69): O composto do título foi preparado a partir do composto 66 e piperidin-4-ol de acordo com o método do composto 31. LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 387,3 [M+H]+.



70

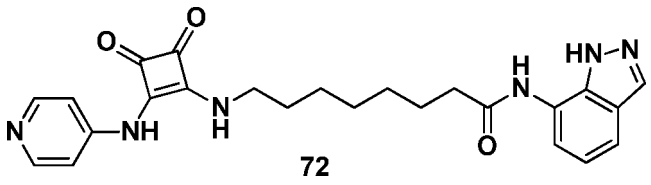
[00685] Exemplo 70. (E)-8-(2-ciano-3-(piridin-4-il) guanidino)-N-(2-hidroxietil)-N-metiloctanamida (70):

O composto do título foi preparado a partir do composto 63 e (Z)-N'-ciano-N-(piridin-4-il)metilsulfanilmetanimidamida pelo método do composto 66. LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 361,4 [M+H]+.



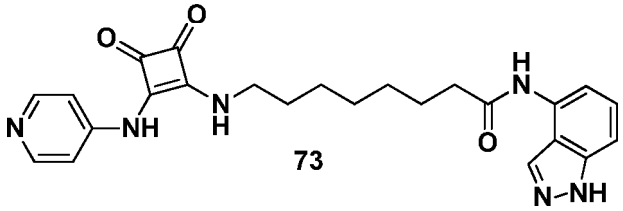
71

[00686] Exemplo 71. 8-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)octanamida (71): O composto do título foi preparado de acordo com o método de acoplamento do composto 31 com o uso do composto 57 como o ácido de partida. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 436,28 [M+H]+.



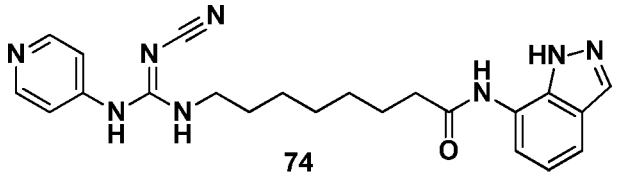
72

[00687] Exemplo 72. 8-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)-N-(1H-indazol-7-il)octanamida (72): O composto do título foi preparado de acordo com o método de acoplamento do composto 31 com o uso do composto 57 como o ácido de partida. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 447,26 [M+H]+.



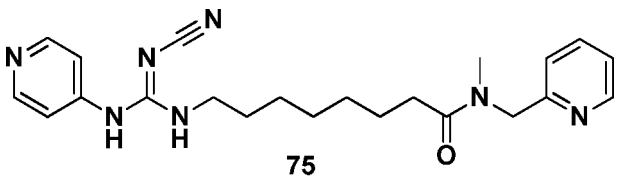
73

[00688] Exemplo 73. 8-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)-N-(1H-indazol-4-il)octanamida (73): O composto do título foi preparado de acordo com o método de acoplamento do composto 31 com o uso do composto 57 como o ácido de partida. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 447,26 [M+H]+.



74

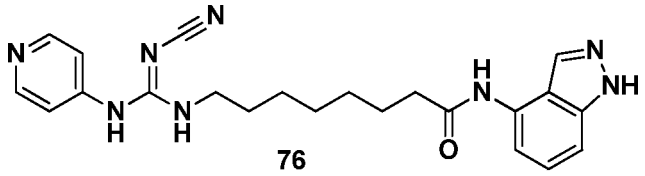
[00689] Exemplo 74. (E)-8-(2-ciano-3-(piridin-4-il) guanidino)-N-(1H-indazol-7-il)octanamida (74): O composto do título foi preparado de acordo com o método de acoplamento do composto 31 com o uso do composto 66 como o ácido de partida. LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 419,26 [M+H]+.



75

[00690] Exemplo 75. (E)-8-(2-ciano-3-(piridin-4-il) guanidino)-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)octanamida (75): O composto do título foi preparado de acordo com o método de acoplamento do composto 31 com o

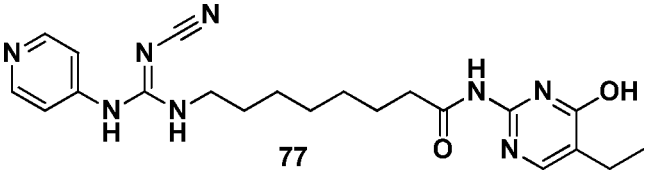
uso do composto 66 como o ácido de partida. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 408,29 [M+H]+.



76

[00691] Exemplo 76. (E)-8-(2-ciano-3-(piridin-4-il) guanidino)-N-(1H-indazol-4-il)octanamida (76): O composto do título foi preparado de acordo com o método de acoplamento do composto 31 com o uso do composto 66 como o ácido de partida. LCMS: tR = 1,06 minutos; m/z = 419,26 [M+H]+.

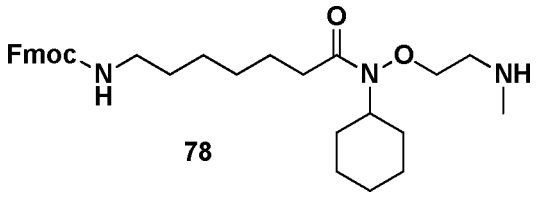
[00692] Exemplo 77. (E)-8-(2-ciano-3-(piridin-4-il) guanidino)-N-(5-etil-4-hidroxipirimidin-2-il)octanamida (77):



77

[00693] O composto do título foi preparado de acordo com o método de acoplamento do composto 31 com o uso do composto 66 como o ácido de partida. LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 425,27 [M+H]+.

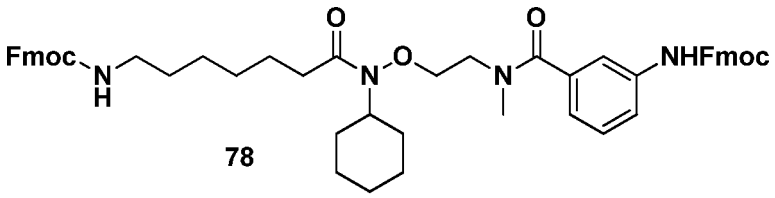
[00694] Exemplo 78. (7-(ciclo-hexil(2-(metilamino)-etoxi) amino)-7-oxo-heptil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metila (78):



78

[00695] O composto do título foi preparado a partir do composto 46 de acordo com o método de desproteção do composto 32. LCMS: tR = 1,47 minuto; m/z = 522,30 [M+H]+.

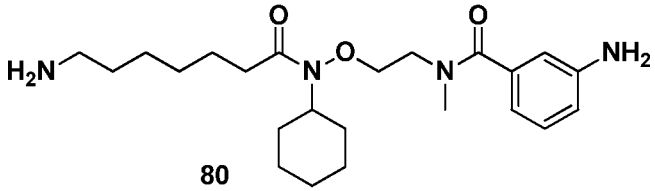
[00696] Exemplo 79. (7-((2-(3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-N-metilbenzamido) etoxi) (ciclo-hexil)amino)-7-oxo-heptil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metila (79):



78

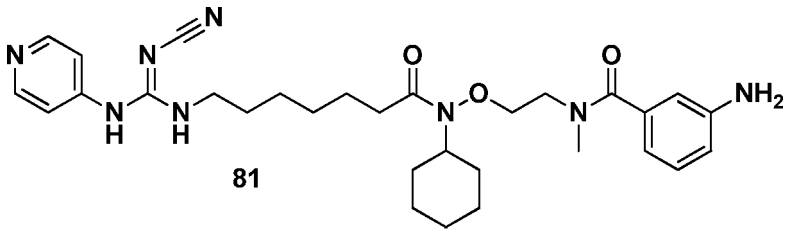
[00697] O composto do título foi preparado a partir do composto 78 de acordo com o método de desproteção do composto 31. LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 864,41 [M+H]+.

[00698] Exemplo 80. 3-amino-N-(2-((7-amino-N-ciclo-hexilheptanamido)oxi)etil)-N-metilbenzamida (80):



80

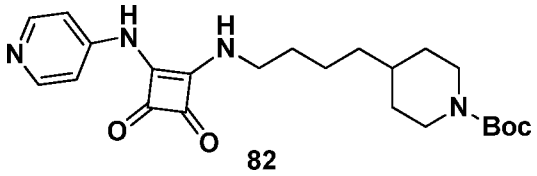
[00699] O composto 79 (42,0 mg, 0,049 mmol) foi retomado em 1 ml de piperidina a 2% em DMF e agitado à temperatura ambiente por 1 hora. O produto foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (27,9 mg, 0,043 mmol, 88%). LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 419,27 [M+H]+.



81

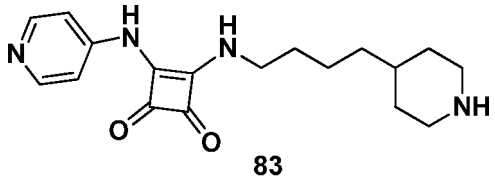
[00700] Exemplo 81. (E)-3-amino-N-(1-ciano-11-ciclo-hexil-10-oxo-2-(piridin-4-ilamino)-12-oxa-1,3,11-triazatetradec-1-en-14 -il)-N-metilbenzamida (81): O composto do título foi preparado a partir do composto 80 de acordo com o método do composto 66 LCMS: tr = 0,86 minutos; m/z = 563,30 [M+H]+.

[00701] Exemplo 82. 4-(4-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (82):



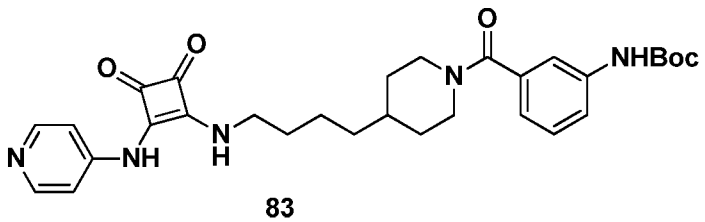
82

[00702] O composto do título foi preparado a partir de 4-(4-aminobutil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila e 3-etoxi-4-(piridin-4-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona, de acordo com o método do composto 53. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 429,17 [M+H]+.



83

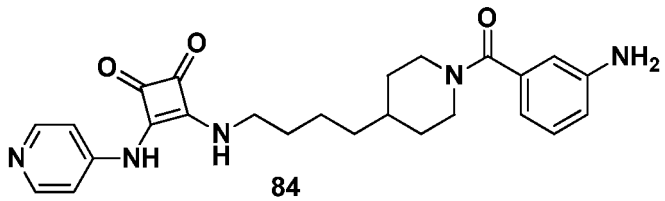
[00703] Exemplo 82. 3-((4-(piperidin-4-il)butil)amino)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (83): O composto do título foi preparado de acordo com o método de desproteção do composto 32. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 329,17 [M+H]+.



83

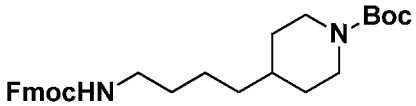
[00704] Exemplo 83. (3-(4-(4-((3,4-dioxo-2-(piridin-4-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)butil)piperidina-1-carbonil)fenil)carbamatediona de terc-butila (83): O composto do título foi preparado a partir do composto 82 e ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoico de acordo com a condensação do método do composto 33. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 548,24 [M+H]+. RMN de 1H (400 MHz, CD3OD, δ): 1,05-1,26 (m, 2H), 1,30-1,39 (m, 3H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,54-1,61 (m, 1H), 1,61-1,73 (m, 3H), 1,84 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,65-3,80 (m, 3H), 4,59 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,97 (dt, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 12,0 Hz, 2,2 Hz, 1,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,32-8,[38]

(m, 2H).



84

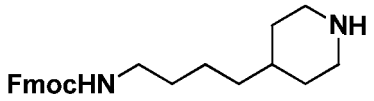
[00705] Exemplo 84. 3-((4-(1-(3-aminobenzoil)piperidin-4-il)butil)amino)-4-(piridin-4-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona (84): O composto do título foi preparado a partir do composto de acordo com o método de desproteção do composto 32. LCMS: tR = 1,56 minuto; m/z = 448,20 [M+H]+.



85

[00706] Exemplo 85. 4-(4-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (85): O 4-(4-aminobutil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (47,2 mg, 0,18 mmol) foi obtido em 3 ml de solução saturada de bicarbonato de sódio e 1,5 ml de dioxano e uma solução de Fmoc-Cl (71,4 mg, 0,28 mmol) em 1,5 ml de dioxano foi adicionado lentamente a 0 °C. Permitiu-se que mistura de reação aquecesse até a temperatura ambiente de um dia para o outro sob árgon, em seguida dividida entre EtOAc e HC_1 1M, a camada orgânica lavada uma vez com salmoura, seca sobre MgSO4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica com o uso de um gradiente de 0 a 50% de MeOH/CH_2Cl2 para fornecer o composto do título (74 mg, 0,16 mmol, 84%). LCMS: tR = 1,55 minutos; m/z = 501,23 [M+H]+.

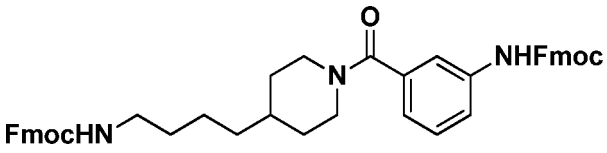
[00707] Exemplo 86. (4-(piperidin-4-il)butil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metila (86):



86

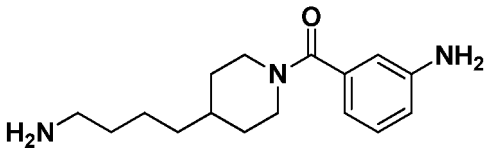
[00708] O composto do título foi preparado a partir do composto 86 de acordo com o método de desproteção do composto 32. LCMS: tR = 1,06 minuto; m/z = 379,18 [M+H]+.

[00709] Exemplo 87. (3-(4-(4-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)butil)piperidina-1-carbonil) fenil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metila (87)



87

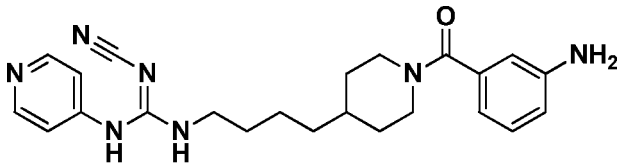
[00710] O composto do título foi preparado a partir do composto 86 e ácido 3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)benzoico) de acordo com o método de condensação do composto 31. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 720,49 [M+H]+.



88

[00711] Exemplo 88. (4-(4-aminobutil)piperidin-1-il) (3-aminofenil)metanona (97): O composto do título foi preparado de acordo com o método de desproteção do composto 80. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 276,24 [M+H]+. RMN de 1H (400 MHz, CD3OD, δ): 1,05-1,27 (m, 2H), 1,29-1,[38] (m, 2H), 1,[38]-1,49 (m, 2H), 1,54-1,69 (m, 4H), 1,86 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,18-7,32 (m, 3H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

[00712] Exemplo 89. (Z)-1-(4-(1-(3-aminobenzoil)piperidin-4-il)butil)-2-ciano-3-(piridin-4-il)guanidina (98):



98

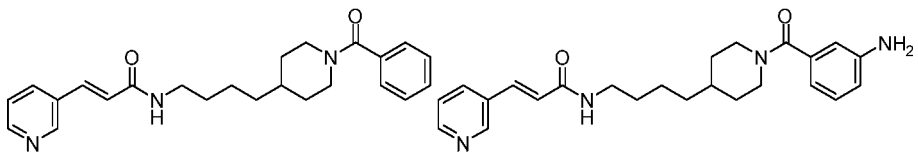
[00713] O composto do título foi preparado a partir do composto 88 e (Z)-N'-ciano-N-(piridin-4-il)metilsulfanilmetanimidamida de acordo com o método do composto 66. LCMS: tR = 0,65 minuto; m/z = 420,42 [M+H]+.

[00714] Exemplo 89. Ligação e citoxicidade de compostos de NAMPTi. Os compostos de NAMPTi correspondentes ou incorporados como Unidades de Fármaco NAMPT quaternizados do Conjugado Ligante-Fármaco foram avaliados quanto à ligação ao homodímero de NAMPT enzimaticamente competente com o uso do ensaio de polarização de fluorescência e quanto à citotoxicidade com o do ensaio CellTiter-GloTM, conforme descrito na seção Métodos Gerais. Os resultados desses ensaios são apresentados na Figura 1.

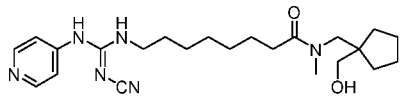
Tabela 1: Valores de IC_50 (nM) para compostos de NAMPTi liberados no ensaio de polarização por fluorescência (FP) para ligação ao NAMPT purificada e em um ensaio de citotoxicidade (CellTiter-Glo)

Conector ID	ID de NAMPTi	Ensaio FP (IC_50, nM)	Ensaio CellTiter-Glo (IC_50, nM)			
			Karpas 299	L540cy	Ramos	HepG2
3, 5 ou 8	27	37	9,5	7,3	1,75	5,5
12	28	47		8,5	1,0	8,0
26	29	36		0,78	0,71	1,08

[00715] Karpas 299 (linfoma de não Hodgkin), L540cy (linfoma de Hodgkin), Ramos (linfoma de Burkitt), HepG2 (carcinoma hepatocelular), Hep3B (carcinoma hepatocelular). Os compostos de NAMPTi da Tabela 1 têm as seguintes estruturas:



27 28



29

[00716] Exemplo 90. Preparação de conjugados de NAMPT quaternizados:

O Conjugado Fármaco-Anticorpo que tem uma unidade de fármaco de NAMPT quaternizada foi preparado por meio do contato com anticorpo com cisteínas/anticorpo de ligação dissulfetos entre cadeias totalmente reduzidas suscetíveis à alquilação pelos conectores de fármaco que contêm maleimida. Os conjugados representativos que usam a estratégia de conector de piridínio foram preparados em anti-Ag1 quimérico, AC_10 quimérico (anti-CD30) e anti-Ag3 humanizado). Os ADCs são identificados pelos antígenos que são reconhecidos. Ag1 é um antígeno ubíquo exibido e facilmente internalizável por células cancerosas, Ag2 é cAC_10, que reconhece células cancerosas CD30+, conforme descrito por US. Pat. 8, 257.706 e Ag3 é um antígeno exibido preferencialmente pelas células de hepatocarcinoma. Todos os ADCs foram carregados com 8 fármaco/anticorpo e eram monoméricos por cromatografia de exclusão por tamanho.

[00717] Exemplo 91. Atividades biológicas *in vitro* de conjugados de NAMPT quaternizados:

[00718] Os Conjugados Anticorpo-Fármaco (ADCs) da Tabela 2 (abaixo) foram testados quanto à citotoxicidade contra várias linhagens celulares cancerosas que exibem antígenos que são capazes de ligação seletiva pelas Unidades de Ligante de anticorpos dos Conjugados e por sua capacidade de depletar NAD com o uso do ensaio NAD-Glo.

Tabela 2: Citotoxicidade de conjugados anticorpo-fármaco que têm Unidades de Fármaco NAMPT quaternizadas

ID do ADC	**Ensaio de depleção de NAD (IC_50, ng/ml)**					
	Karpas 299	L540cy	Ramos	HepG2	Hep3B	JHH-7
Ag1-3		7,0	4,4	11		
Ag2-3	28	78				
Ag2-5	5	30				

ID do ADC	Ensaio de depleção de NAD (IC_50, ng/ml)					
Ag2-12	5	11				
Ag2-26	9	19				
Ag3-3					12	34
Ag3-12					11	36

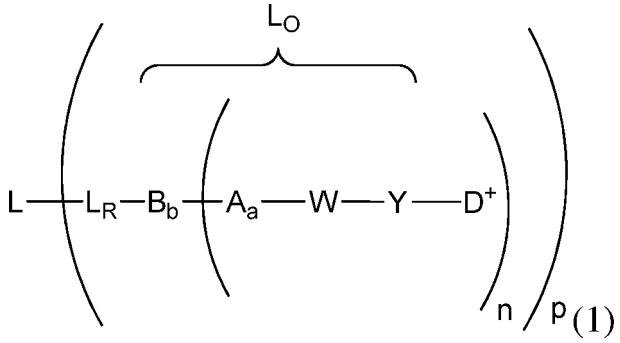
[00719] Os conjugados que têm Ag1 como alvo mostraram forte atividade contra todas as linhagens celulares testadas (Tabela 2). Os conjugados de cAC_10 foram altamente ativos contra as células CD30+ L540cy, ao passo que os conjugados de Ag3 foram ativos contra as células Ag3+ Hep3B e JHH-7. Não foi observada atividade para ADCs cAC_10 em linhagens celulares CD30-negativas que eram sensíveis a ADCs-alvo, indicando o alto grau de especificidade imunológica das construções.

[00720] Exemplo 92. Atividades biológicas *in vivo* de conjugados de NAMPT quaternizados:

O anticorpo quimérico anti-Ag2 cAC_10 foi preparado a partir dos compostos de Conector de Fármaco 5 (MDPr-GlucQ-FK866), 12 (MDPr-GlucQ-6050) e 26 (MDPr-GlucQ-6050) e 26 (MDPr-GlucQ-6553) para fornecer ADCs que portam 8 fármacos por anticorpo. Os animais foram implantados com células tumorais no dia 0. Os tumores atingiram ~ 100 mm3 no dia 8 e foram tratados com uma dose única de 1 mg/kg (i.p.) de ADCs. Os tratamentos resultaram em níveis variáveis de atraso no crescimento do tumor, dependendo conector de fármaco do ADC, conforme mostrado na Figura 1. Os tratamentos foram bem tolerados, sem perda de peso ou sinais externos de toxicidade observados.

REINVINDICAÇÕES

1. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco, caracterizada pelo fato de que é representada pela Fórmula 1:



(1)

na forma de sal, particularmente na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

L é uma Unidade de Ligante;

W é uma Unidade Clivável de Peptídeo ou

W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W'), em que W' representa uma porção de carboidrato com ligação glicosídica a Y através de um heteroátomo opcionalmente substituído; e

Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação compreendida de uma porção do tipo PAB ou PAB;

D^+ é uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada (D^+) fixada covalentemente ao restante da estrutura de composição de Fórmula 1 através de um átomo de nitrogênio aromático estrutural quaternizado de uma C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída ou um átomo de nitrogênio estrutural não aromático quaternizado de uma C_9-C_{24} heterociclila parcialmente insaturada ou parcialmente aromática opcional substituída,

em que a ação não enzimática ou enzimática em W/W' de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição tem capacidade para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi compreendido de uma C_5-C_{24} ou C_9-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída

que tem o átomo de nitrogênio estrutural quaternizado anteriormente;

em que o composto do Conjugado Ligante-Fármaco é representado pela Fórmula 1 na qual o subscrito p é substituído por p';

L_R é um conector primário que interconecta a Unidade de Ligante e a Unidade de Fármaco através de L_O, em que L_O é um conector secundário opcional que está presente;

os subscritos a e b são independentemente 0 ou 1, indicando a ausência ou presença, respectivamente, de A ou B;

o subscrito n é 1, 2, 3 ou 4;

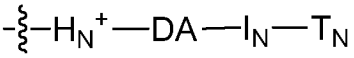
A é uma primeira Esticadora opcional;

B é uma Unidade de Ramificação, quando o subscrito b é 1 e o subscrito n é 2, 3 ou 4, ou B está ausente, de modo que o subscrito b seja 0, quando o subscrito n é 1,

em que cada um dentre A e B é uma unidade única selecionada independentemente ou é opcionalmente compreendida de ou consiste em duas, três ou quatro subunidades independentemente selecionadas; e

o subscrito p é um número que está em uma faixa de 1 a 24 e subscrito p' é um número inteiro que está em uma faixa de 1 a 24.

2. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada é representada pela estrutura geral de:



na forma de sal, particularmente na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

H_N^+ é uma Unidade Frontal de NAMPT quaternizada como o componente quaternizado de D^+ em que a C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída ou C_9-C_{24} heterocíclica parcialmente insaturada ou parcialmente aromática opcionalmente substituída desse componente é compreendida de um sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém

nitrogênio com 5 ou 6 membros, um átomo de nitrogênio estrutural qual é o sítio de quaternização para L_O, conforme indicado pela linha ondulada até H_N^+;

DA é uma Unidade de Doador-Aceitador em que a Unidade de Doador-Aceitador é ou é compreendida de um grupo funcional de doador ou aceitador de ligações de hidrogênio e está ligada a um átomo estrutural de carbono na posição 2 ou 3 do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 5 membros ou na posição 3 ou 4 do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros, com ciclização formal opcional de DA de volta a um átomo de carbono estrutural adjacente do sistema de anel que contém nitrogênio com 6 membros através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído introduzido ou um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre opcionalmente substituído, resultando em um sistema de 6,5 ou 6,6 anéis fundidos parcialmente insaturados, parcialmente aromáticos ou completamente aromáticos.

em que a dita ligação de DA está em relação a um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém 5 ou 6 membros e em que a dita ciclização formal ao átomo de carbono adjacente do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros retém substancialmente a capacidade de ligação de hidrogênio do grupo funcional de doador ou aceitador de DA na ausência da dita ciclização;

I_N é uma Unidade de Interconexão, em que a Unidade de Interconexão é ou é compreendida de $-X_1-[C(=O)]_{0,1}-$, $-X_1-S(=O)_{1,2}-$, $-X_2-C_6-C_{24}$ arileno-$[C(=O)]_{0,1}-$, $-X_2-C_6-C_{24}$ arileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, $-X_2-C_6-C_{24}$ arileno-O-, $-X_2-C_5-C_{24}$ heteroarileno-$[C(=O)_{0,1}]-$, $-X_2-C_5-C_{24}$ heteroarileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, $-X_2-C_5-C_{24}$ heteroarileno-O- ou $-X_2-C_3-C_{20}$ heterociclo-$[C(=O)_{0,1}]-$, em que o arileno, heteroarileno e heterociclo são substituídos

opcionalmente;

X_1 é C_5-C_7 alquileno opcionalmente substituído;

X_2 está ausente ou é um C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído;

T_N é uma Unidade Traseira de NAMPT, em que a Unidade Traseira de NAMPT é ou é compreendida de um resíduo de aminoálcool opcionalmente substituído ou um resíduo de ácido carboxílico-álcool cujo nitrogênio amino ou carbono carbonila está ligado a I_N, ou

T_N é ou é compreendido de uma porção de benzamida opcionalmente substituída ou de um bioisóstero da mesma cujo átomo de nitrogênio da amida está ligado à I_N com ciclização opcional desse átomo de volta para a I_N ou ao restante da T_N, ou

T_N é ou é compreendido de uma C_6-C_{24} arila opcionalmente substituída, C_5-C_{24} heteroarila ou uma combinação das mesmas selecionada independentemente na forma de uma biarila, um átomo aromático que está ligado a I_N ou ao restante de T_N; e

em que T_N ou o restante do mesmo está ligado a I_N, em que o dito restante é um C_2-C_7 heteroalquileno opcionalmente substituído ou um C_5-C_6 heterociclo opcionalmente substituído, e

em que a ação enzimática em W/W' de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que H_N é uma Unidade Frontal de NAMPT que é uma C_5-C_{24} ou C_9-C_{24} heteroarila totalmente aromática, opcionalmente substituída, compreendida de um sistema de anel heteroaromático que contém 5 ou 6 membros que contém nitrogênio com o 5 ou 6 membros que tem o átomo de nitrogênio estrutural quaternizado anteriormente, e os outros grupos variáveis são conforme definido anteriormente.

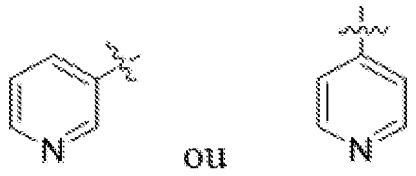
em que H_N- ou H_N-DA- do composto de NAMPTi tem capacidade para interagir com o homodímero de NAMPT enzimaticamente competente no seu sítio de ligação à nicotinamida.

3. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a Unidade Frontal de NAMPT (H_N) é um mimético de piridina e H_N^+ é aquela Unidade na qual um átomo de nitrogênio aromático estrutural do mimético de piridina é quaternizado.

4. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a Unidade de Aceitador-Doador (DA) é compreendida de um grupo funcional amida opcionalmente substituído ou um bioisóstero do mesmo, ou em que a H_N-DA é um mimético de nicotinamida e a H_N^+-DA é aquele mimético no qual um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros do H_N^+ é quaternizado.

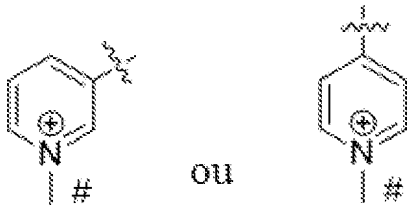
5. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros da Unidade Frontal de NAMPT (H_N) é aquele de piridina com ciclização opcional de DA de volta para o sistema de anel aromático de piridina através de um oxigênio aromático introduzido, enxofre ou um átomo de nitrogênio opcionalmente substituído, de modo que a H_N contenha um sistema de anel aromático 6-5 e H_N^+ seja a unidade na qual o sistema de anel aromático de piridina é quaternizado em seu átomo de nitrogênio estrutural,

em particular, em que a Unidade Frontal de NAMPT (H_N) tem a estrutura de:



,

ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, e H_N^+ tem a estrutura de:



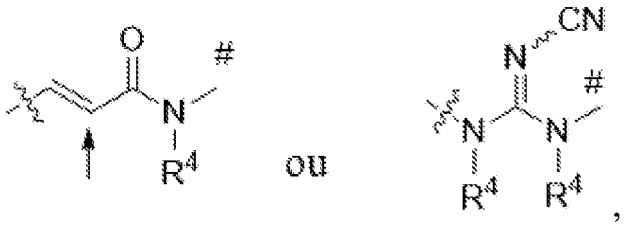
,

na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

o sinal de cerquilha (#) indica o ponto de ligação covalente ao L_O;

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à DA e um átomo de carbono aromático adjacente ao mesmo é o sítio da dita ciclização formal opcional por DA para H_N/H_N^+.

6. Composição do Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a Unidade de Aceitador-Doador (DA) é uma Unidade de DA de acrilamida, opcionalmente ciclizada para um átomo de carbono estrutural adjacente do sistema de anel aromático que contém nitrogênio com H_N/H_N^+ ao qual está fixado, ou é um bioisóstero de amida, em particular, uma Unidade de DA de acrilamida ou bioisóstero de amida que tem a estrutura de:



,

ou um sal da mesma, em particular um sal farmaceuticamente aceitável, em que cada R^4 é independentemente selecionado a partir do grupo

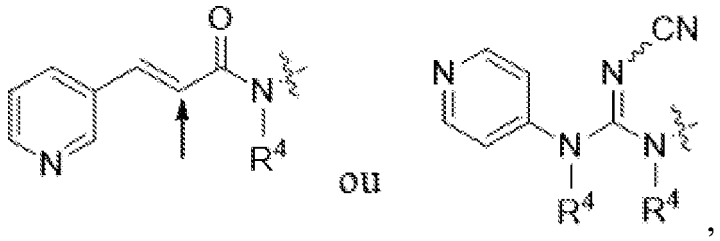
que consiste em hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída;

DA é ciclizada opcionalmente para H_N/H_N^+, em que a dita ciclização é para o átomo de carbono sp^2 da Unidade de DA de acrilamida próxima ao carbono carbonila (conforme indicado) através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído ou um heteroátomo aromático opcionalmente substituído;

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a H_N/H_N^+, e o átomo de carbono indicado adjacente ao mesmo é o sítio da dita ciclização opcional pela DA de acrilamida; e

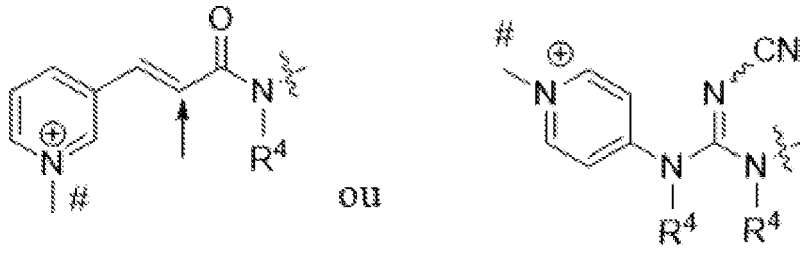
o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente à I_N.

7. Composição do Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que H_N-DA- é um mimético de nicotinamida com a estrutura de:



,

ou um sal do mesmo, em particular um sal farmaceuticamente aceitável, e o H_N^+-DA tem a estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

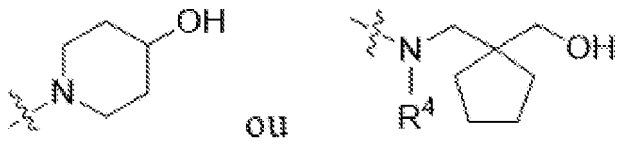
R^4 é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; e

o sinal de cerquilha (#) indica o ponto de ligação covalente ao L_O;

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N e

em que o átomo de carbono sp^2 proximal ao carbono carbonila é o sítio (conforme indicado) de ciclização opcional para H_N/H_N^+ através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído ou um heteroátomo aromático opcionalmente substituído.

8. Composição do Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) é uma unidade de aminoálcool com a estrutura de:



,

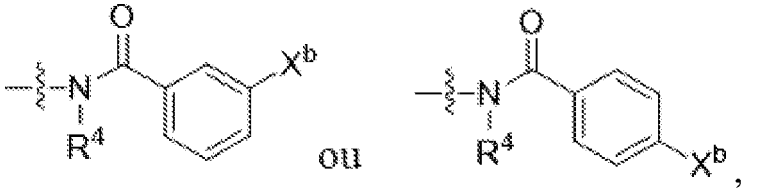
em que

R^4 é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; e

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N,

ou

em que a Unidade Traseira (T_N) é ou é compreendida de uma porção de benzamida opcionalmente substituída ligada covalentemente à I_N ou ao restante da T_N, através do átomo de nitrogênio da amida da mesma, em particular, em que a porção de benzamida tem a estrutura de:



,

em que X^b é –H, halogênio, -OH, C_1-C_4 alcóxi opcionalmente substituído, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída ou $–NH_2$ opcionalmente substituída;

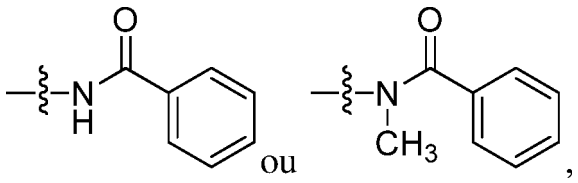
R^4 é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; e

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à I_N; e

em que a porção de benzamida é opcionalmente ciclizada para I_N, em que o nitrogênio da amida da porção benzamida é o sítio da dita

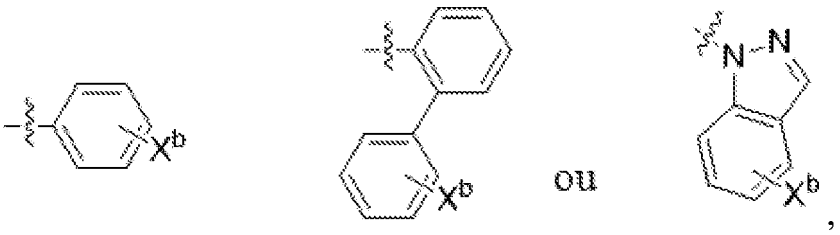
ciclização, de modo que R^4 seja substituído por uma ligação covalente,

mais particularmente, em que a porção benzamida tem a estrutura de:



ou

em que a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) é ou é compreendida de uma porção de (hetero)arila ou biarila opcionalmente substituída que tem, em particular, a estrutura de:

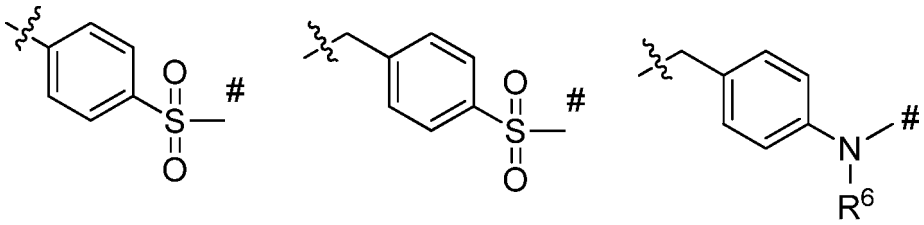


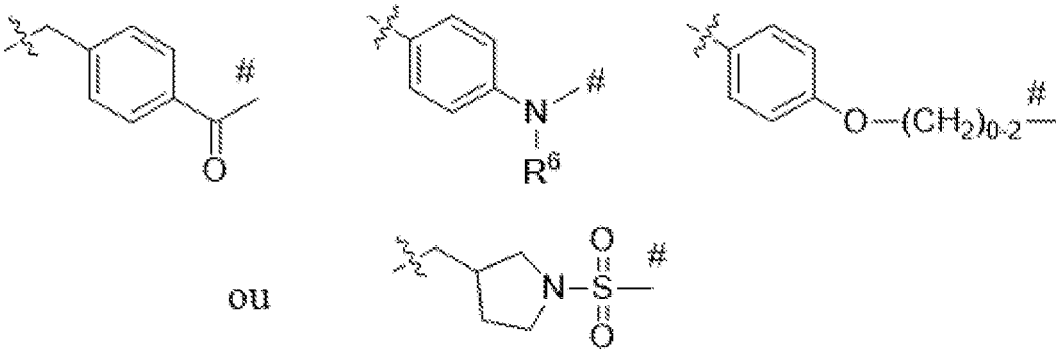
respectivamente, em que

em que X^b é –H, halogênio, -OH, C_1-C_4 alcóxi opcionalmente substituído, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída ou $–NH_2$ opcionalmente substituída;

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à I_N.

9. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que I_N é $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ ou $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$, ou em que I_N tem a estrutura de:





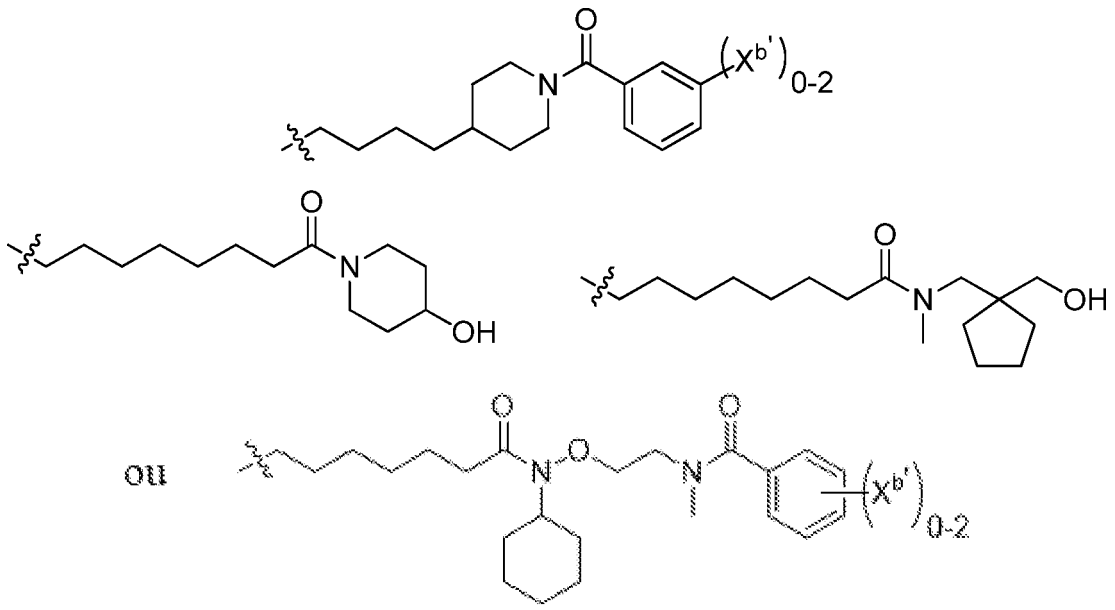
ou

,

em que a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à DA e o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente à T_N; e

R^6 é hidrogênio, C_1-C_4 alquila, -CH_2CH=C (CH_3) 2 ou –CH_2-C≡CH.

10. Composição do Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que –I_N-T_N tem a estrutura de:



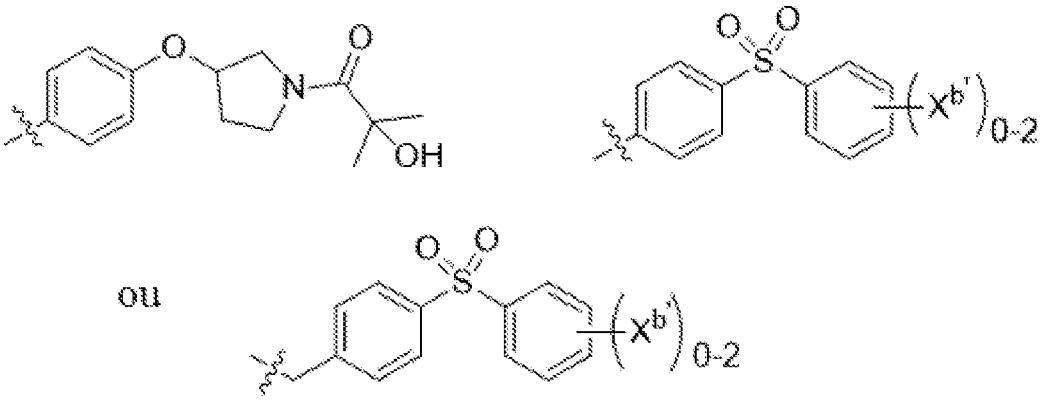
ou

em que

$X^{b'}$ quando presente é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, C_1-C_4 alcóxi opcionalmente substituído, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída e –NH_2 opcionalmente substituído; e

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao DA, ou

em que –I_N-T_N tem a estrutura de:

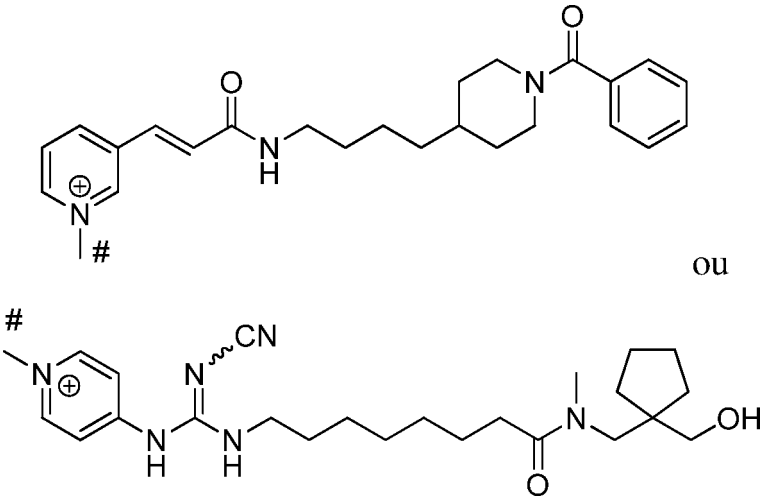


em que

$X^{b'}$, caso esteja presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em -OH e NH_2 opcionalmente substituído e halogênio, desde que, quando o subscrito n é 2, um dentre X^b seja –OH ou -NH_2 opcionalmente substituído ou halogênio e o outro seja halogênio; e

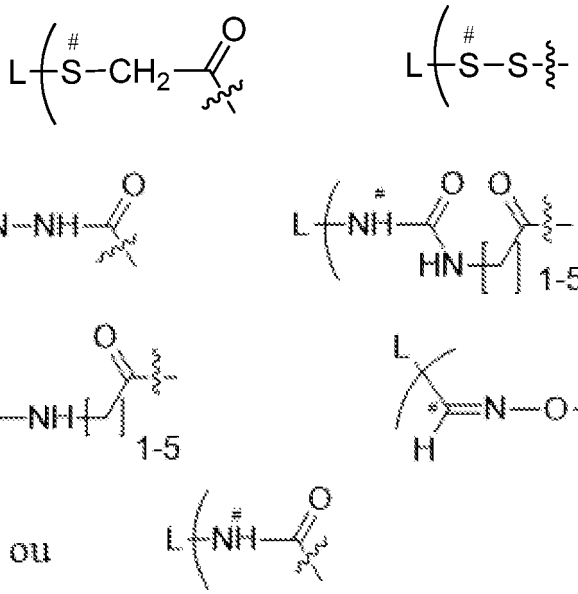
a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à DA.

11. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a Unidade de Fármaco de NAMPT (D^+) quaternizada tem a estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de quaternização por L_O.

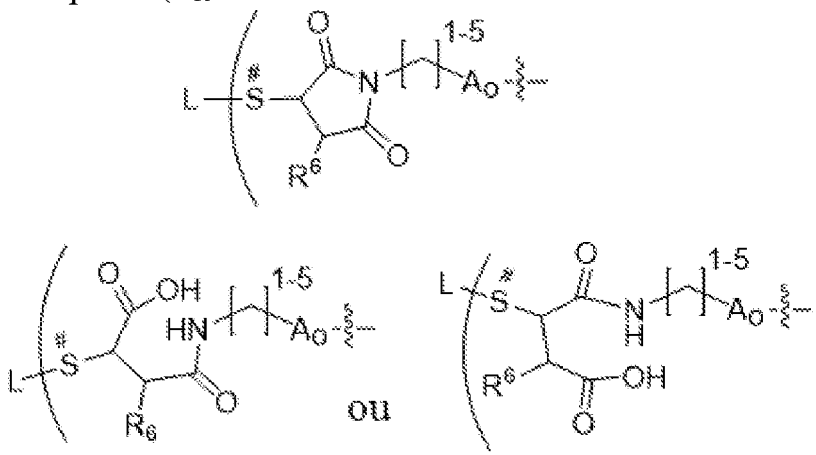
12. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que L-(L_R- tem a estrutura de:



ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que

L é uma Unidade de Ligante e o átomo indicado (#) é da Unidade de Ligante; e em que a linha ondulada indica o sítio de fixação covalente ao restante da estrutura do Conjugado, ou

em que L-(L_R- tem a estrutura de:



ou sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que

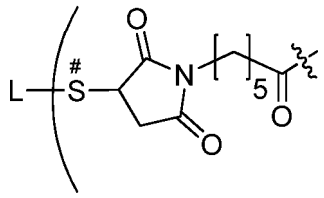
L é uma Unidade de Ligante e o átomo de enxofre indicado (#) é da Unidade de Ligante;

R^6 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

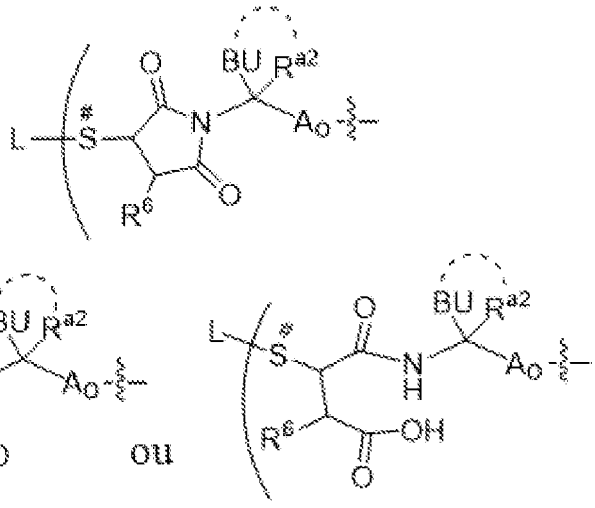
A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional; e

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao restante da estrutura do Conjugado,

em particular, que tem a estrutura de:



ou em que L-(L_R- tem a estrutura de:



ou sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que

L é uma Unidade de Ligante e o átomo de enxofre indicado (#) é da Unidade de Ligante; e

R^6 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional;

BU é uma Unidade Básica;

R^{a2} é C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituída;

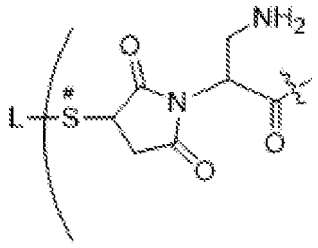
a linha pontilhada curvada indica ciclização opcional, de modo que, na ausência da dita ciclização, BU seja uma Unidade Básica acíclica ou, na presença da dita ciclização, BU seja uma Unidade Básica ciclizada na qual R^{a2} e BU, junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados, definem um C_3-C_{20} espiro-heterociclo opcionalmente substituído que contém um

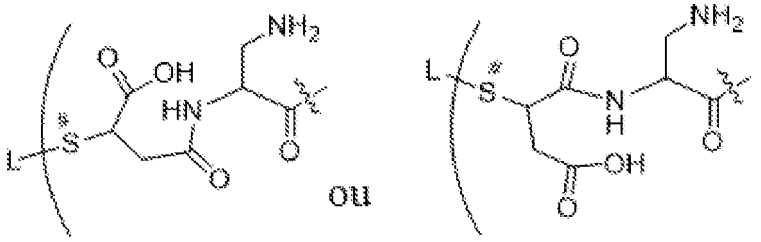
átomo de nitrogênio estrutural básico de um grupo funcional amina secundária ou terciária da BU,

em que o átomo de nitrogênio básico da Unidade Básica acíclica ou da Unidade Básica cíclica é opcionalmente protegido adequadamente por um grupo protetor de nitrogênio, dependendo do grau de substituição do átomo de nitrogênio básico, ou é opcionalmente protonado; e

a linha ondulada indica o sítio de fixação covalente ao restante da estrutura do Conjugado,

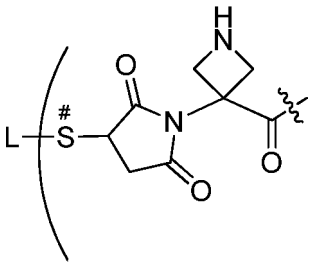
em particular, que tem a estrutura de:

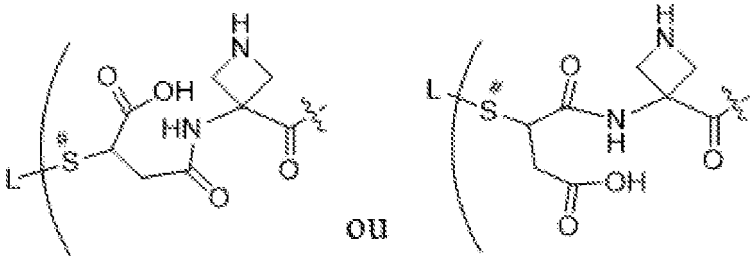




ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, ou

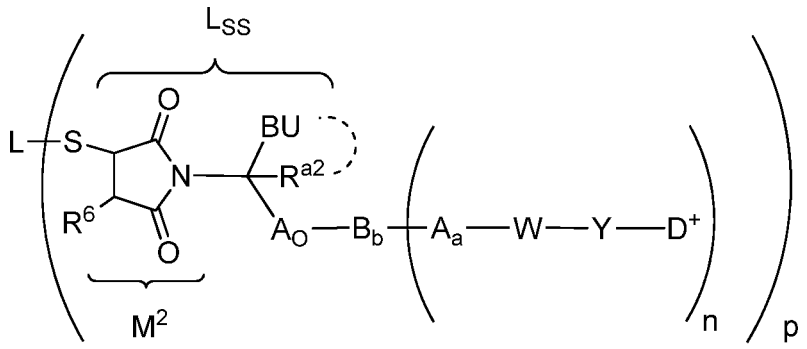
em particular, que tem a estrutura de:



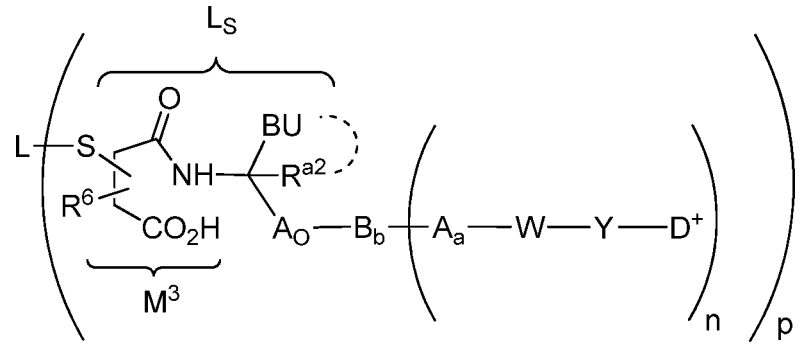


ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável.

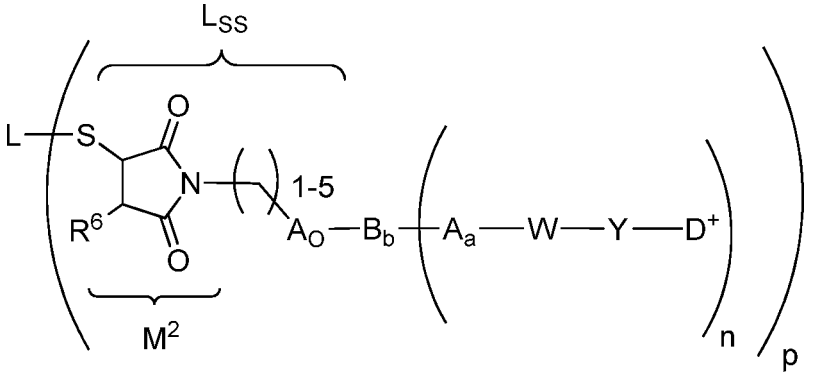
13. Composição do Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que a composição é representada pela(s) estrutura(s) da Fórmula 1a e/ou Fórmula 1b ou é representada pela(s) estrutura(s) da Fórmula 1c e/ou da Fórmula 1d:



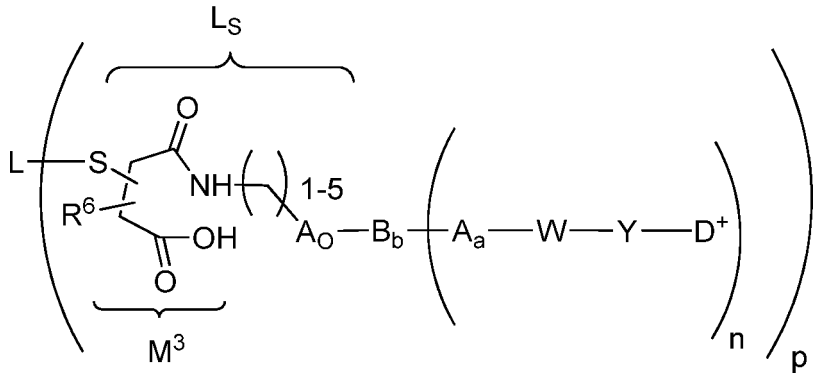
(Fórmula 1a)



(Fórmula 1b)



(Fórmula 1c)



(Fórmula 1d)

na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que

L é uma Unidade de Ligante;

S é um átomo de enxofre da Unidade de Ligante que, na Fórmula 1b ou na Fórmula 1d, está ligado ao átomo de carbono α ou β, ao grupo funcional ácido carboxílico da porção amida do ácido succínico indicada (M^3);

R^6 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, que na Fórmula 1b ou Fórmula 1d está ligada ao átomo de carbono saturado adjacente ao carbono substituído por L_S-;

A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional; e

W é uma Unidade Clivável de Peptídeo ou

W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W'), em que W' representa uma porção de carboidrato com ligação glicosídica a Y através de um heteroátomo opcionalmente substituído;

Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação compreendida de uma porção do tipo PAB ou PAB;

BU é uma Unidade Básica e R^{a2} é C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituída; e

a linha pontilhada curvada indica ciclização opcional, de modo que, na ausência da dita ciclização, BU seja uma Unidade Básica acíclica ou, na presença da dita ciclização, BU seja uma Unidade Básica ciclizada na qual

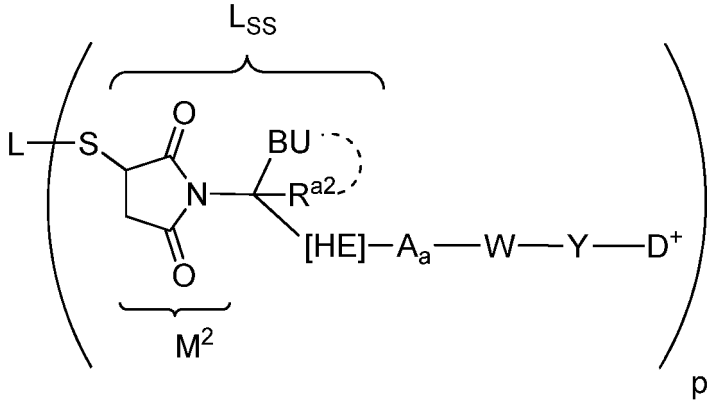
R^{a2} e BU, junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados, definem um C_3-C_{20} espiro-heterociclo opcionalmente substituído que contém um átomo de nitrogênio estrutural básico de um grupo funcional amina secundária ou terciária da BU,

em que o átomo de nitrogênio básico da Unidade Básica acíclica ou da Unidade Básica cíclica é opcionalmente protegido adequadamente por um grupo protetor de nitrogênio, dependendo do grau de substituição do átomo de nitrogênio básico, ou é opcionalmente protonado, e

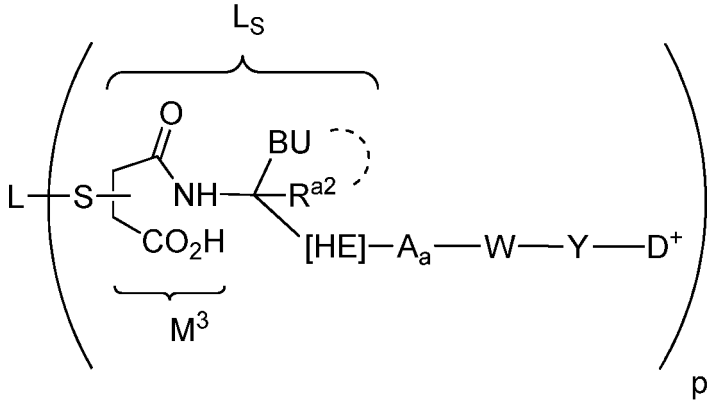
em que a ação enzimática sobre W/W' de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem capacidade para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi, e

em que o composto do Conjugado Ligante-Fármaco é representado pela Fórmula 1a, Fórmula 1b, Fórmula 1c ou Fórmula 1d na qual o subscrito p é substituído por p',

em particular, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou

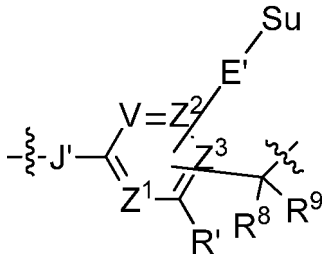


na(s) forma(s) de sal, em particular na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que [HE] como A_O é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional;

W é a Unidade Clivável de Peptídeo e Y é uma Unidade Espaçadora de Autoimolação compreendida de uma porção PAB ou do tipo PAB,

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-J' dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como composto de NAMPTi desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou

W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- que tem a estrutura de:



ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que Su é uma porção de carboidrato e -E'- representa um heteroátomo opcionalmente substituído de uma ligação glicosídica clivável por uma glicosidase, de modo que Su-E' seja W' e o restante da estrutura da Unidade de Glicoronídeo seja uma Unidade Espaçadora de autoimolação

ligada a W';

J' é um heteroátomo selecionado independentemente opcionalmente substituído;

V, Z^1, Z^2 e Z^3 são independentemente = N- ou =C(R^{24})- em que cada R^{24} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila e C_2-C_{12} alquinila, opcionalmente substituído e halogênio, um grupo de retirada de elétrons, um grupo doador de elétrons, -E'-Su e –C (R^8)(R^9)-,

desde que um e apenas um grupo –C(R^8)(R^9)- e um e apenas um grupo –E'-Su estejam presentes,

em que um dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é –C(R^8)(R^9)- e outro dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é –E'-Su,

desde que as porções –C(R^8)(R^9)- e –E'-Su sejam orto ou para entre si;

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, ou C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila ou C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituída ou C_6-C_{20} arila ou C_5-C_{20} heteroarila opcionalmente substituída ou

R^8 e R^9 junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados definem um C_5-C_{20} carbociclo opcionalmente substituído; e

R' é hidrogênio ou -NO_2, ou outro grupo removedor de elétrons ou –OC_1-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons; e

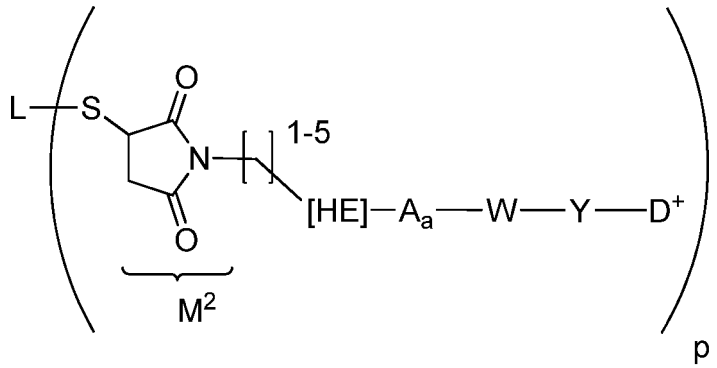
em que a linha ondulada adjacente a J' indica o sítio de ligação covalente da unidade de glicuronídeo a A quando o subscrito a é 1 ou ao conector primário L_{SS} ou L_S indicado quando o subscrito a é 0; e a linha ondulada adjacente à porção –C(R^8)(R^9)- indica o sítio de ligação covalente da Unidade de Glicoronídeo a D^+; e

em que a ação da glicosidase na Unidade de Glicoronídeo, que resulta na clivagem de sua ligação glicosídica, inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi

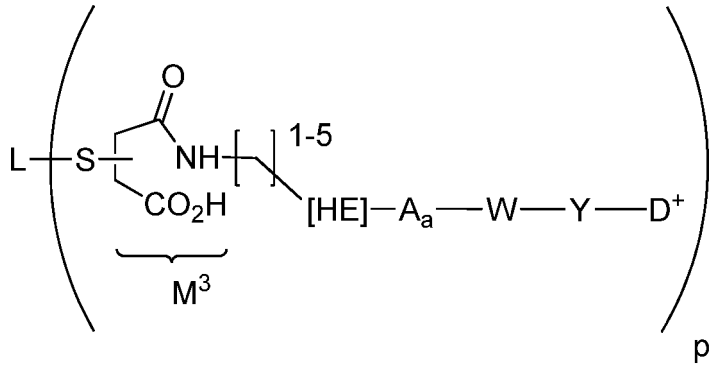
de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição; e

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p',

ou, em particular, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis,

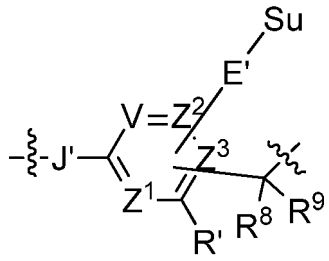
em que [HE] como A_O é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional;

W é a Unidade Clivável de Peptídeo e Y é uma Unidade Espaçadora de Autoimolação compreendida de uma porção PAB ou do tipo PAB,

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-J' dentro de uma porção de conector

de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como composto de NAMPTi desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco ou

W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- que tem a estrutura de:



na forma de sal, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que Su é uma porção de carboidrato e -E'- representa um heteroátomo opcionalmente substituído de uma ligação glicosídica clivável por uma glicosidase, de modo que Su-E' seja W' e o restante da estrutura da Unidade de Glicoronídeo seja uma Unidade Espaçadora de autoimolação ligada a W';

J' é um heteroátomo selecionado independentemente opcionalmente substituído;

V, Z^1, Z^2 e Z^3 são independentemente = N- ou =C(R^{24})- em que cada R^{24} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila e C_2-C_{12} alquinila, opcionalmente substituído e halogênio, um grupo de retirada de elétrons, um grupo doador de elétrons, -E'-Su e –C (R^8)(R^9)-,

desde que um e apenas um grupo –C(R^8)(R^9)- e um e apenas um grupo –E'-Su estejam presentes,

em que um dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é –C(R^8)(R^9)- e outro dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é –E'-Su,

desde que as porções –C(R^8)(R^9)- e –E'-Su sejam orto ou para entre si;

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio ou C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila ou C_2-C_{12} alquinila, opcionalmente substituída ou C_6-C_{20} arila ou C_5-C_{20} heteroarila opcionalmente substituída ou

R^8 e R^9 junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados definem um C_5-C_{20} carbociclo opcionalmente substituído; e

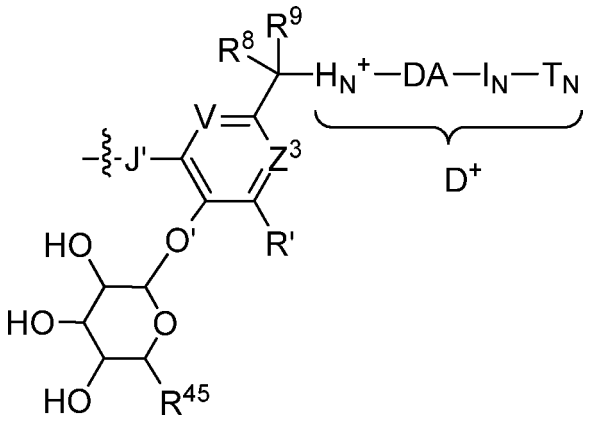
R' é hidrogênio ou $-NO_2$, ou outro grupo removedor de elétrons ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons; e

em que a linha ondulada adjacente a J' indica o sítio de ligação covalente da unidade de glicuronídeo a A quando o subscrito a é 1 ou ao conector primário L_{SS} ou L_S indicado quando o subscrito a é 0; e a linha ondulada adjacente à porção $-C(R^8)(R^9)-$ indica o sítio de ligação covalente da Unidade de Glicoronídeo D^+; e

em que a ação da glicosidase na Unidade de Glicoronídeo, que resulta na clivagem de sua ligação glicosídica, inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição; e

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

14. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula $-Y(W')-$ para a qual $-Y(W')-D^+$ tem a estrutura de:



,

na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

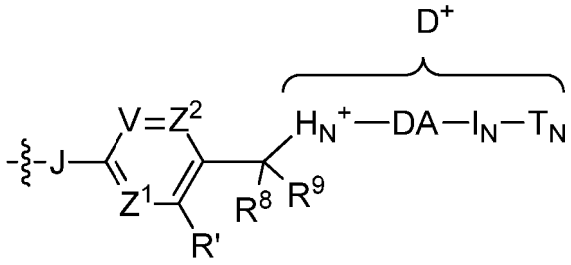
R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

em que -O'- representa o heteroátomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de um composto da composição de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi de uma porção de conector de fármaco desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

ou

em que W é uma unidade clivável de peptídeo para a qual $-Y-D^+$ tem a estrutura de:

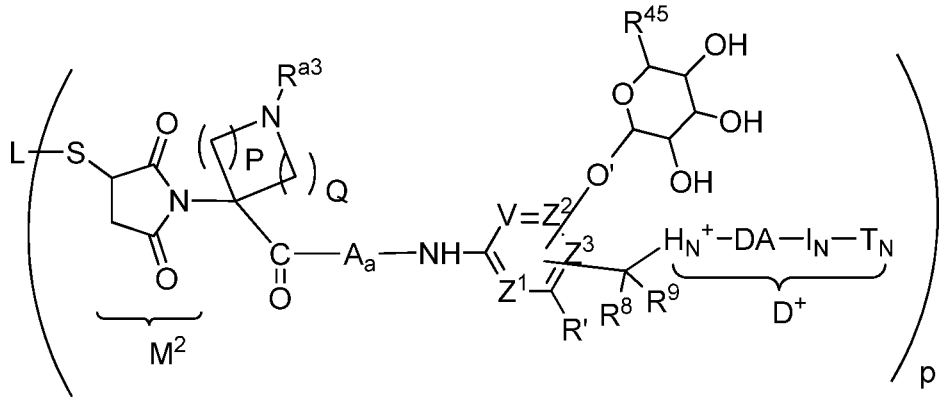


na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

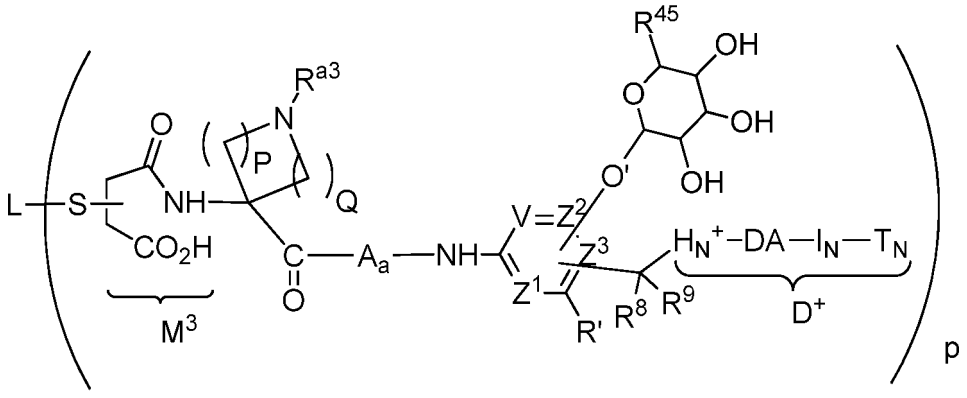
R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

J é um heteroátomo opcionalmente substituído ligado a W, conforme indicado pela linha ondulada, em que a clivagem dessa ligação dentro de um componente ligante de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco por uma protease inicia a liberação da Unidade Quaternizada NAMPT de fármaco (D^+) como um composto de NAMPTi desses compostos de Conjugado Ligante-Fármaco.

15. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')-, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

o subscrito P é 1, 2, 3 ou 3;

o subscrito Q está em uma faixa de 1 a 6;

R' é hidrogênio ou $–NO_2$ ou outro grupo de retirada de

elétrons;

R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$;

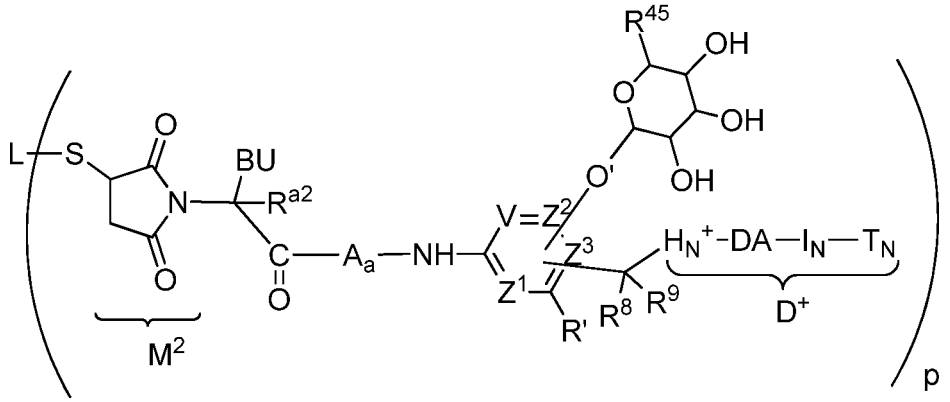
R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{1-36}$-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e

em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado, e

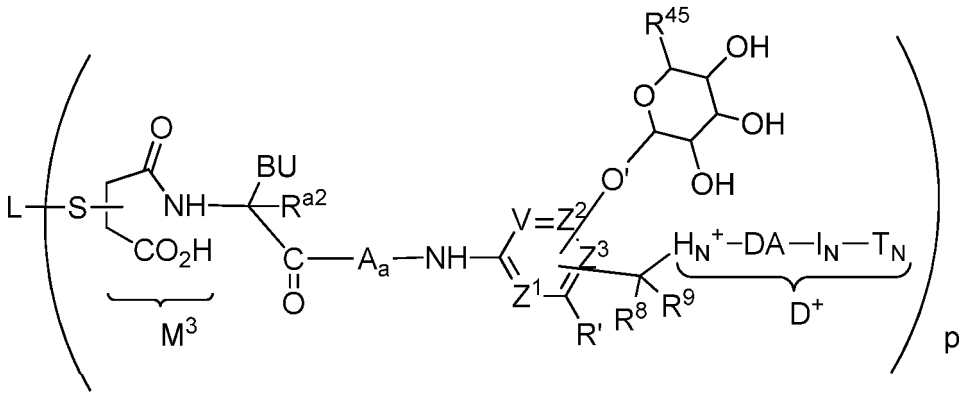
em que -O'- representa o heteroátomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p',

ou em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;

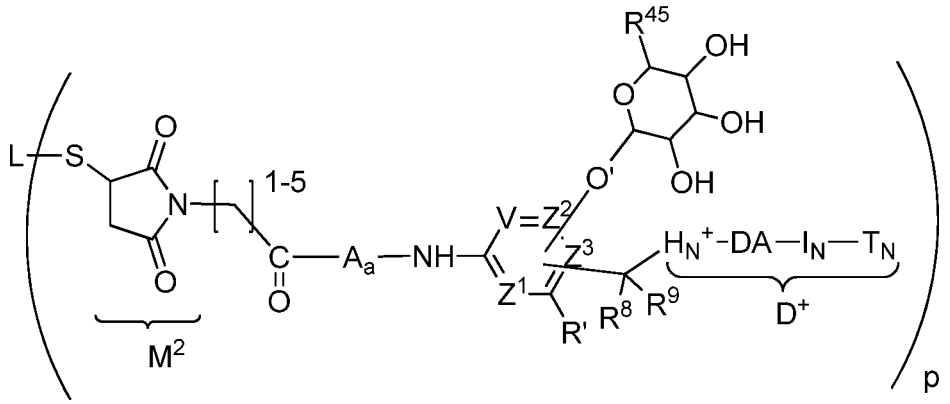
BU tem a estrutura de $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$, em que cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquil- ou (C_5-C_{10} heteroarila)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão fixados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída; R^{a3} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou R^{a3}, junto do átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, definem uma C_3-C_6 heterociclila na qual o nitrogênio básico é um átomo estrutural;

em que o átomo de nitrogênio básico de BU ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado, e

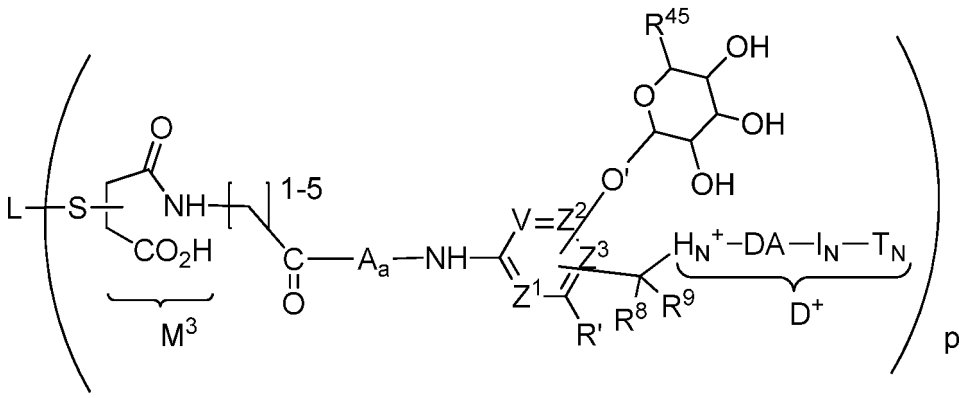
em que -O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade NAMPT de fármaco (D^+) quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p',

ou em que a composição ou composto é representado pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

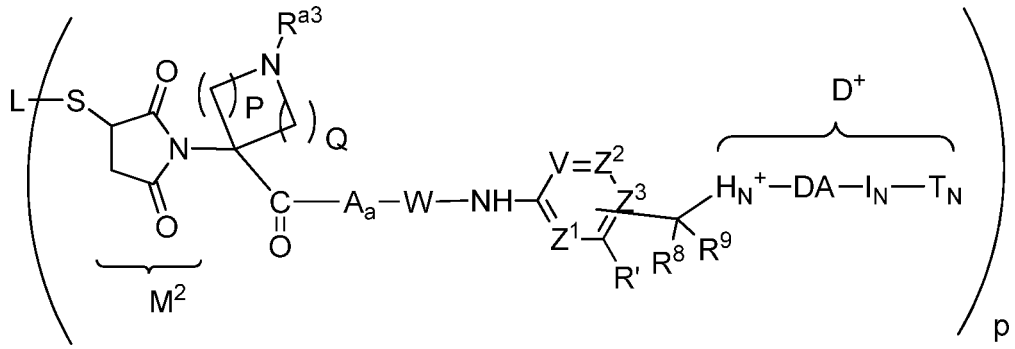
R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila; e

em que -O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade NAMPT de fármaco

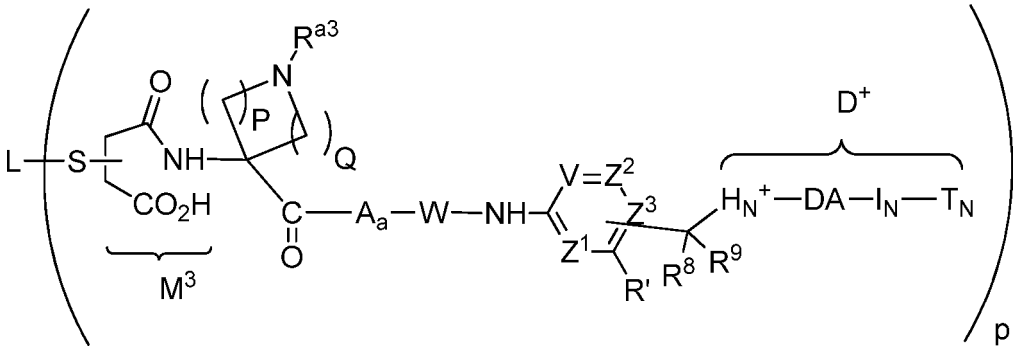
(D^+) quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p',

ou em que W é uma unidade clivável de peptídeo e a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

o subscrito P é 1, 2, 3 ou 3;

o subscrito Q está em uma faixa de 1 a 6;

R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{1-36}$-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e

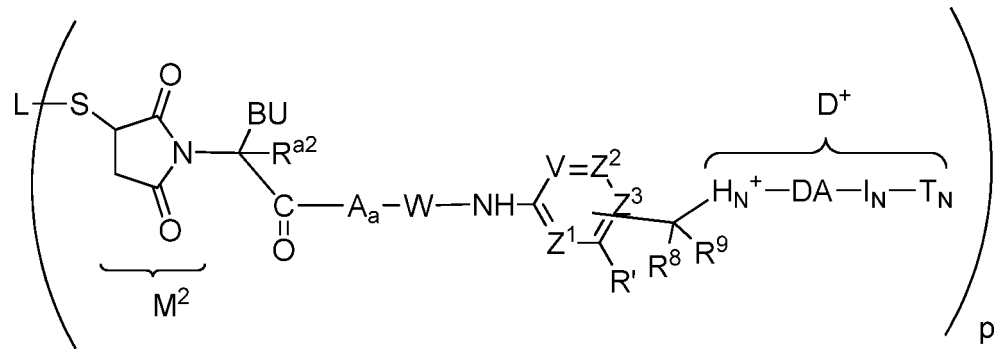
em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é

opcionalmente protonado, e

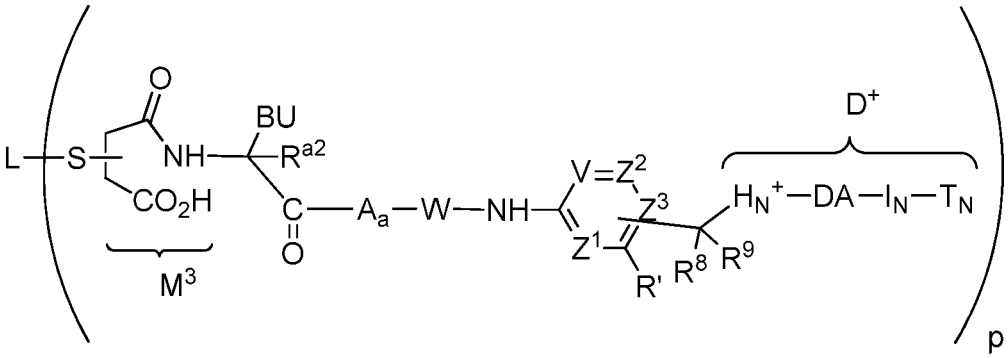
em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p',

ou em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

R' é hidrogênio ou $–OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;

BU tem a estrutura de -$[C(R^{a1})(R^{a1})]$-$[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}$-

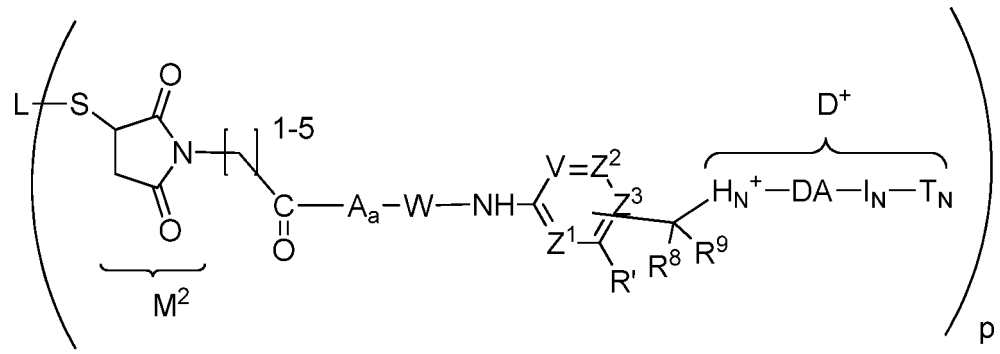
$N(R^{a3})(R^{a3})$, cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} aril, C_5-C_{10} heteroaril, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquila- ou (C_5-C_{10} heteroaril)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão fixados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída;

em que o átomo de nitrogênio básico de BU ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado, e

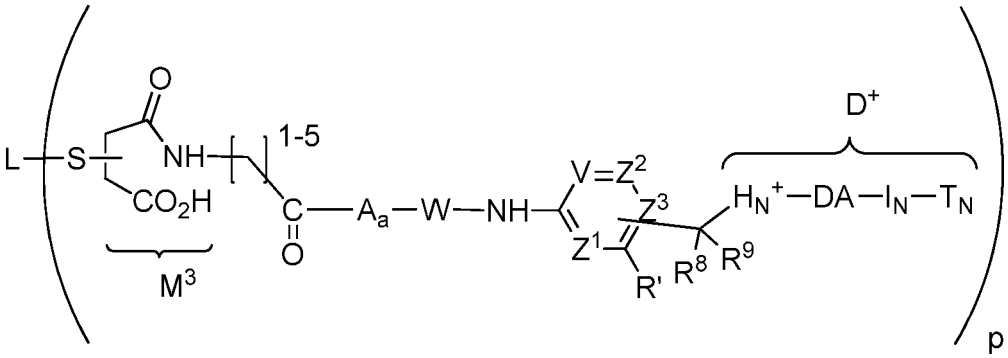
em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p',

ou em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

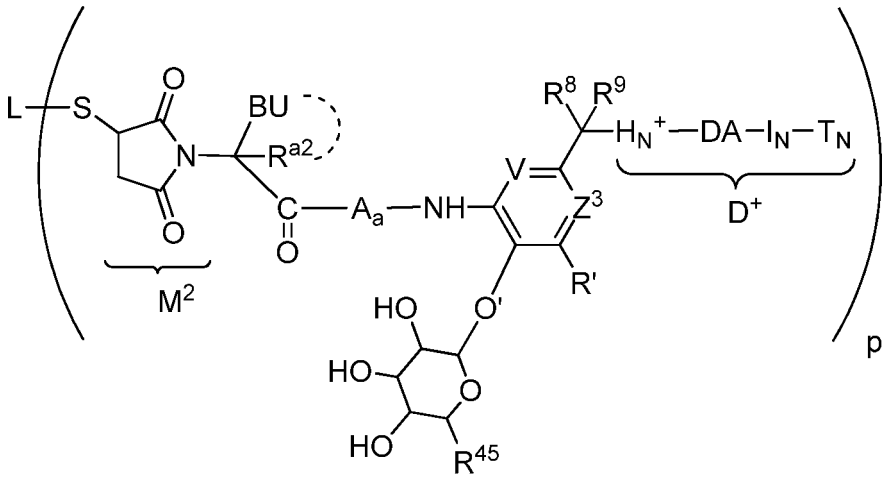
R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila,

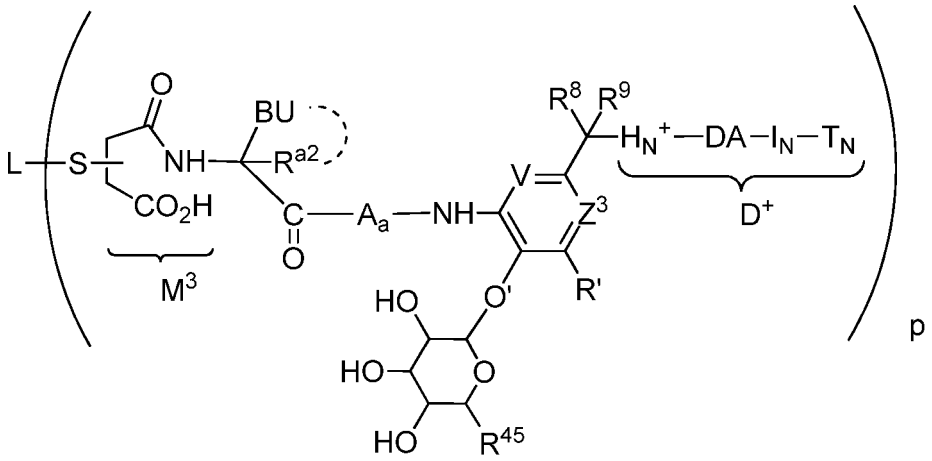
em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

em particular, W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')-, em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

BU tem a estrutura de $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$, em que cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquil- ou (C_5-C_{10} heteroarila)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão fixados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída; R^{a3} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou R^{a3}, junto do átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, definem uma C_3-C_6 heterociclila na qual o nitrogênio básico é um átomo estrutural;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, opcionalmente ciclizado para BU, conforme indicado pela linha pontilhada curvada, em que um dentre R^{a1} ou um dentre R^{a3} é substituído por uma ligação a um átomo de carbono de R^{a2} quando R^{a2} é C_1-C_6 alquila;

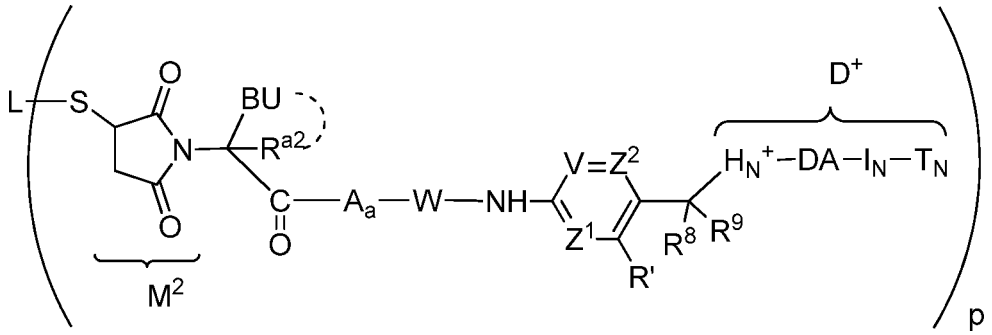
em que o átomo de nitrogênio básico de BU ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado, e

em que -O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de

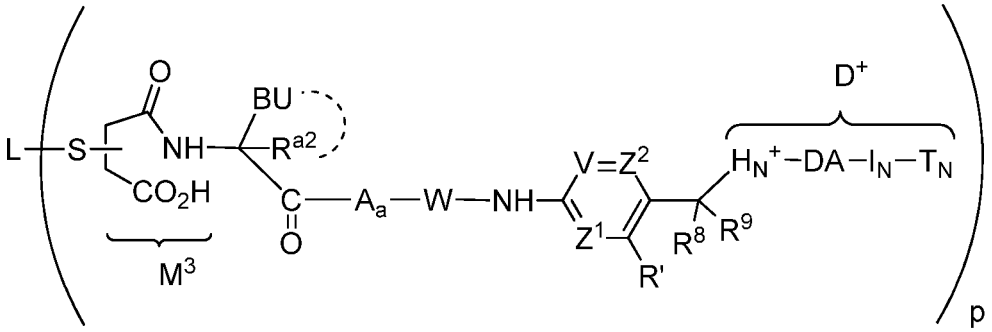
uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade NAMPT de fármaco (D^+) quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p',

ou, em particular, W é uma unidade clivável de peptídeo e a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

BU tem a estrutura de $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$, em que cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquil- ou (C_5-C_{10}

heteroarila)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão fixados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída; R^{a3} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou R^{a3}, junto do átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, definem uma C_3-C_6 heterociclila na qual o nitrogênio básico é um átomo estrutural;

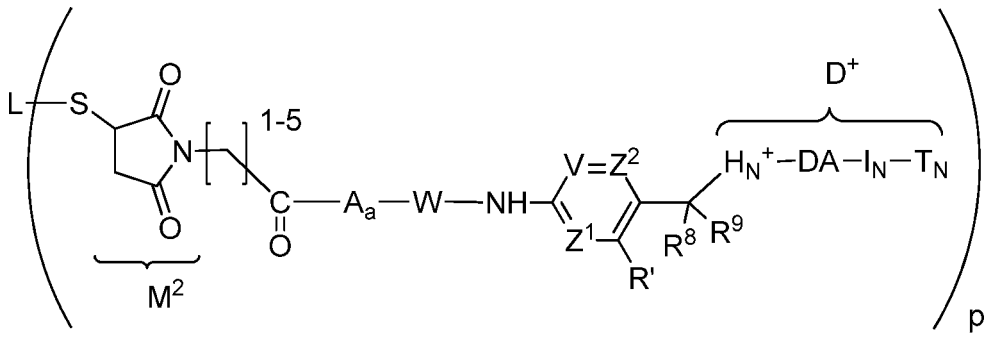
R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, opcionalmente ciclizado para BU, conforme indicado pela linha pontilhada curvada, em que um dentre R^{a1} ou um dentre R^{a3} é substituído por uma ligação a um átomo de carbono de R^{a2} quando R^{a2} é C_1-C_6 alquila;

em que o átomo de nitrogênio básico de BU ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado, e

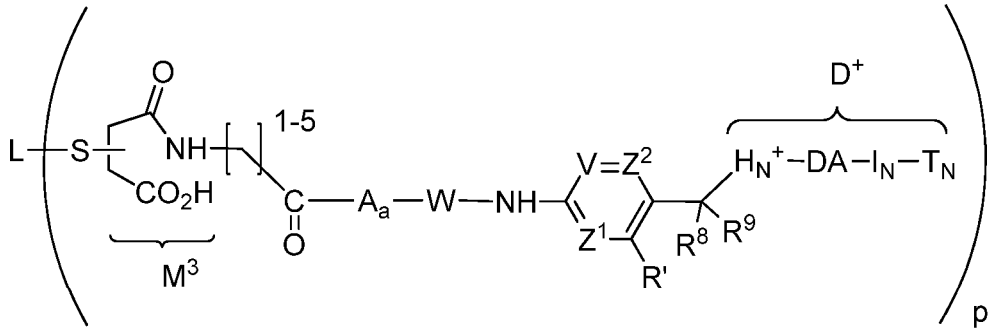
em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p',

ou em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

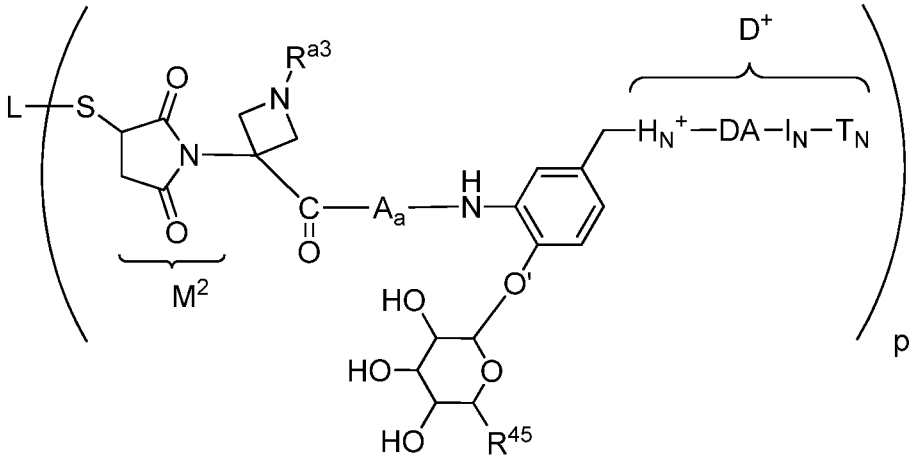
R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$,

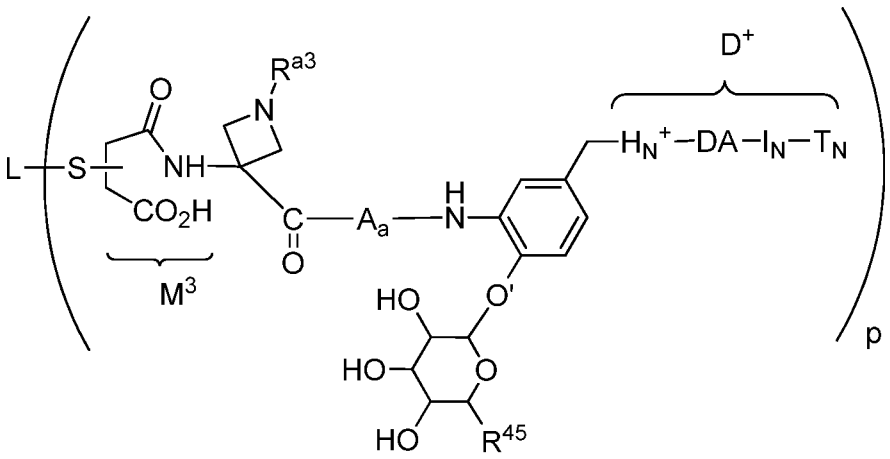
em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

16. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$;

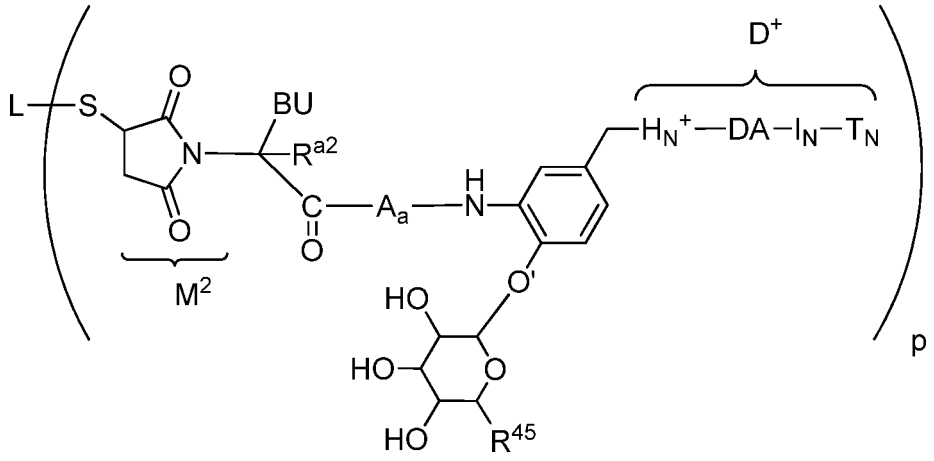
R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{1-36}$-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e

em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado;

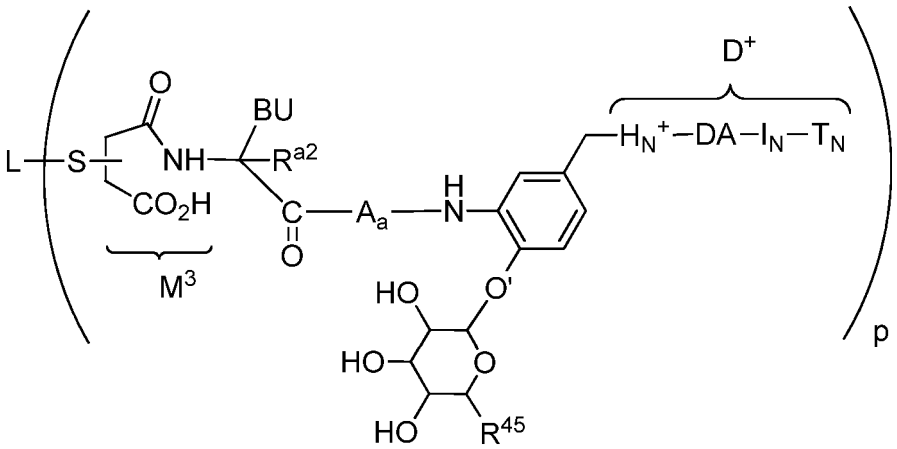
-O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p',

ou em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

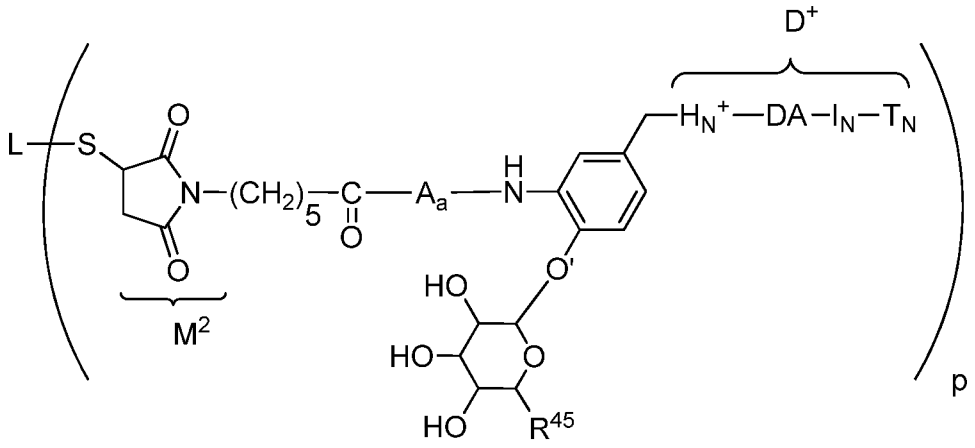
BU é $-CH_2-NH_2$, opcionalmente protonado;

R^{a2} é hidrogênio; e

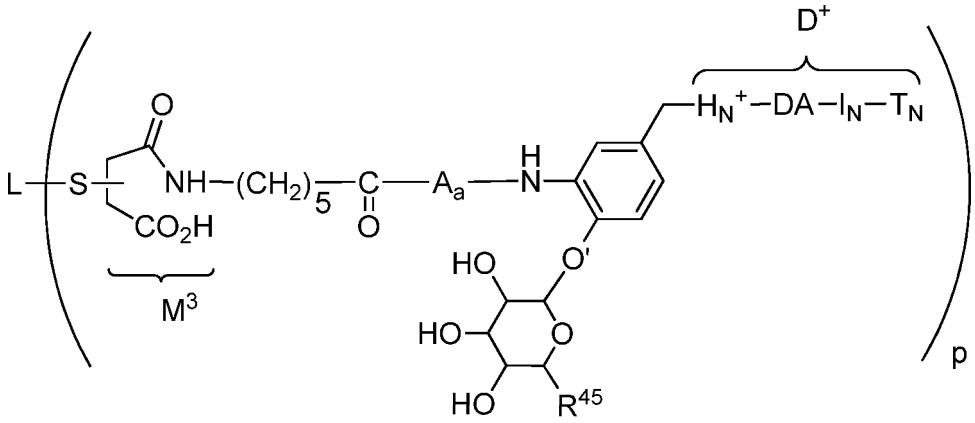
-O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p',

ou em que a composição é representada pela estrutura de:



e/ou



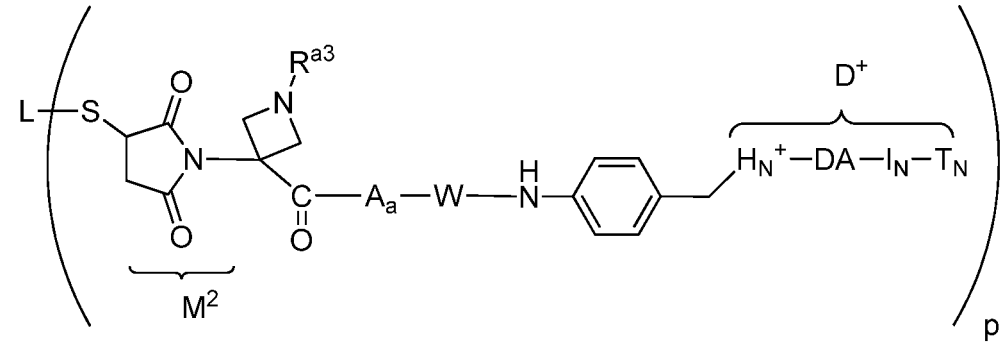
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$; e

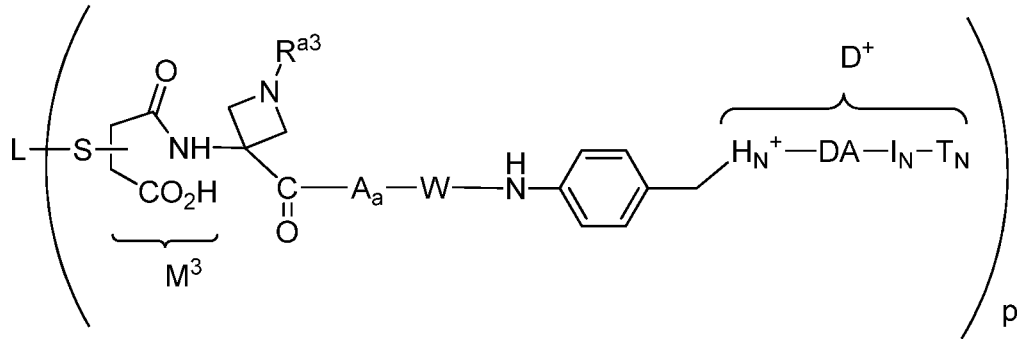
-O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p',

ou em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

W é uma Unidade Clivável de Peptídeo;

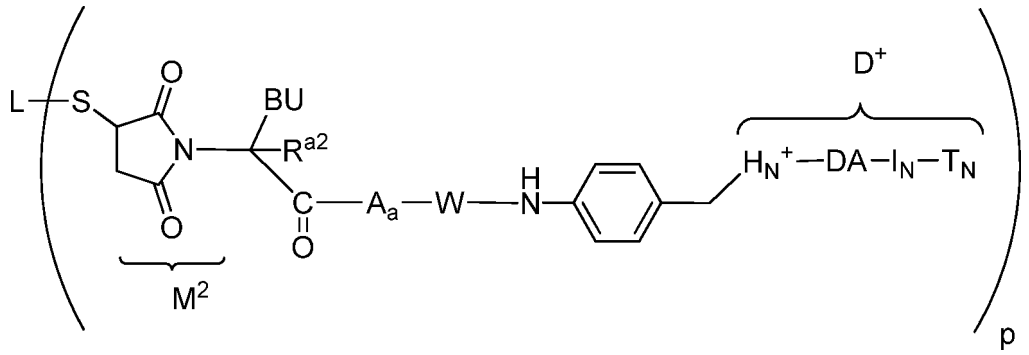
R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{1-36}$-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e

em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado; e

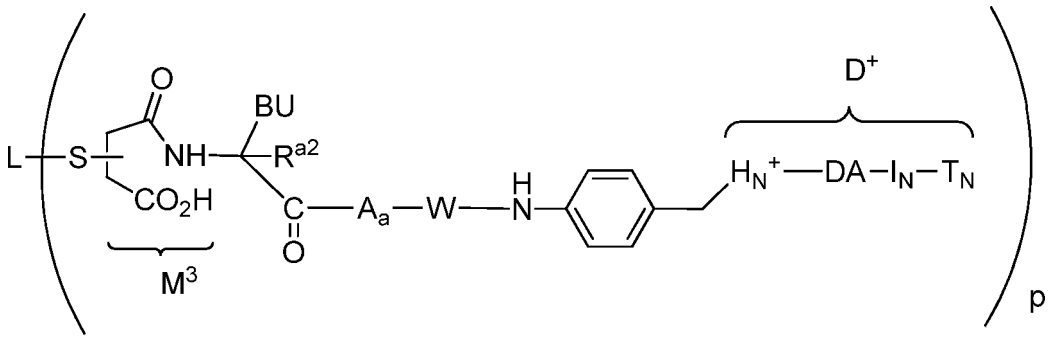
em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi, ou derivado do mesmo, a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p',

ou em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

W é uma Unidade Clivável de Peptídeo;

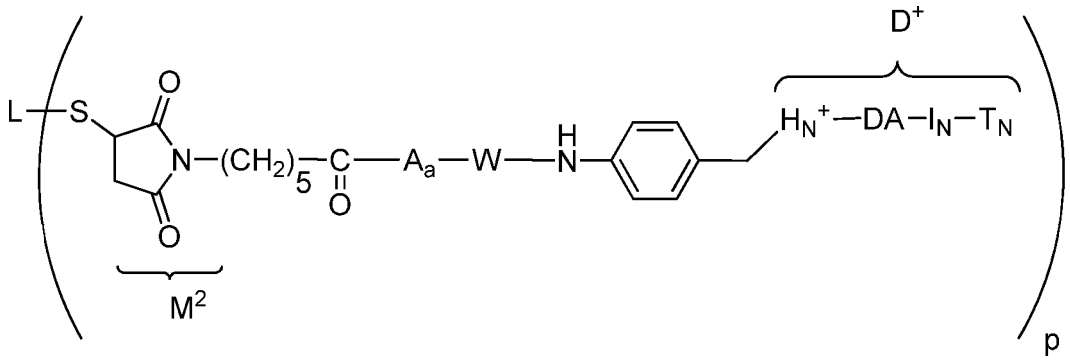
BU é $–CH_2-NH_2$, opcionalmente protonado;

R^{a2} é hidrogênio; e

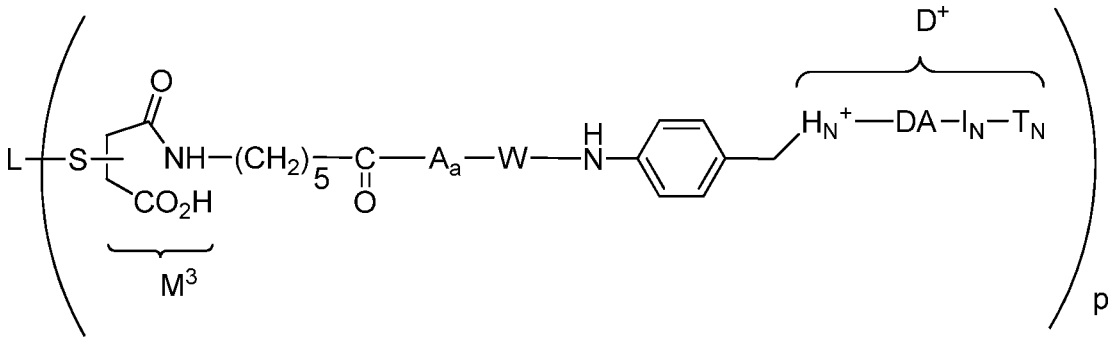
em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p',

ou em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



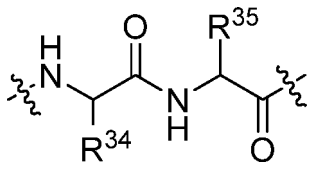
na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

W é uma Unidade Clivável de Peptídeo,

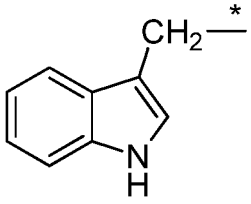
em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco da composição inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco,

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição na qual o subscrito p é substituído por p'.

17. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que W é uma unidade clivável de peptídeo compreendida de uma sequência de peptídeo que contém um dipeptídeo com a estrutura de:



em que R^{34} é benzila, metila, isopropila, isobutila, sec-butila, -



$CH(OH)CH_3$ ou tem a estrutura de , em que o asterisco indica o sítio da covalência

fixação à cadeia principal do dipeptídeo; e

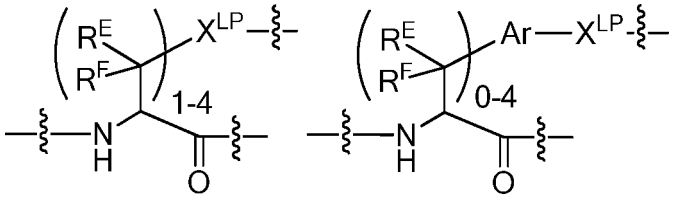
R^{35} é metila, $–(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, ou $-(CH_2)_2CO_2H$; e

em que a linha ondulada adjacente ao átomo de carbono carbonila indica o sítio de ligação covalente a Y e a linha ondulada adjacente ao átomo de nitrogênio indica o sítio de ligação covalente do dipeptídeo ao restante da sequência de peptídeos,

em que as ditas fixações covalentes ocorrem através de ligações amida e em que o dipeptídeo fornece um sítio de reconhecimento para a clivagem de protease da ligação amida em Y para iniciar a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi,

em particular, em que o dipeptídeo é selecionado a partir do grupo que consiste em -Phe-Lys-, -Val-Ala-, -Val-Lys-, -Ala-Lys-, -Val-Cit-, -Phe-Cit-, -Leu-Cit-, -Ile-Cit-, -Phe-Arg- e -Trp-Cit-, em que Cit é citrulina.

18. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que A ou uma subunidade da mesma é –LP (PEG)-, em que –LP- ou uma subunidade da mesma tem a estrutura da Fórmula L^P-1 ou L^P-2:



(LP-1) (LP-2)

ou um sal da mesma, em particular, sal farmaceuticamente aceitável, em que

X^{LP} é selecionado a partir do grupo que consiste em –O-, -NR^{LP}-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -C(=O)-, -C(=O)$N(R^{LP})$-, -$N(R^{LP})$C(=O)$N(R^{LP})$-, -$N(R^{LP})$C(=NR^{LP})$N(R^{LP})$- e C_3-C_8 e C_3-C_8 heterociclo;

em que cada R^{LP} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, ou dois dos R^{LP} junto dos átomos de carbono aos quais estão fixados e seus átomos intervenientes definem um C_5-C_6 heterociclo e qualquer R^{LP} restante é conforme definido anteriormente;

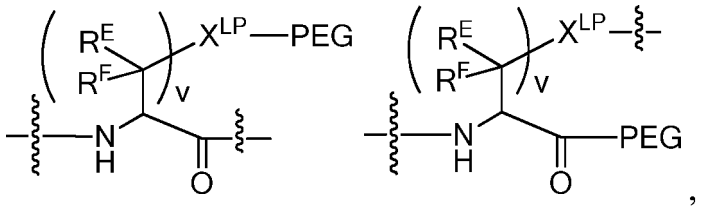
Ar é um C_6-C_{10} arileno ou um C_5-C_{10} heteroarileno opcionalmente substituído;

cada R^E e R^F é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -H, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_6 alquileno opcionalmente substituído, C_6-C_{10} arileno opcionalmente substituído e C_5-C_{10} heteroarileno opcionalmente substituído,

ou R^E e R^F, junto do átomo de carbono ao qual os dois estão fixados, definem um C_3-C_6 espiro-carbociclo opcionalmente substituído, ou R^E e R^F desses átomos de carbono adjacentes junto desses átomos e de quaisquer átomos de carbono intervenientes definem um C_5-C_6 carbociclo opcionalmente substituído por qualquer R^E e R^F restante, conforme definido anteriormente; e

em que uma das linhas onduladas indica o sítio de ligação covalente de uma Unidade de PEG e as outras linhas onduladas indicam a ligação covalente da fórmula L^P-1 ou fórmula L^P-2 dentro da estrutura que representa a composição de Conjugado Ligante-Fármaco.

ou em que -LP(PEG)- tem a estrutura da Fórmula L^P-3 ou Fórmula L^P-4:



(LP-3) (LP-4)

ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que

o subscrito v é um número inteiro de 1 a 4.

X^{LP} é selecionado a partir do grupo que consiste em –O-, -NR^{LP}-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -C(=O)-, -C(=O)$N(R^{LP})$-, -$N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})$-, -$N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})$- e C_3-C_8 e C_3-C_8 heterociclo;

em que cada R^{LP} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, ou dois dos R^{LP} junto dos átomos de carbono aos quais estão fixados e seus átomos intervenientes definem um C_5-C_6 heterociclo e qualquer R^{LP} restante é conforme definido anteriormente;

Ar é um C_6-C_{10} arileno ou um C_5-C_{10} heteroarileno opcionalmente substituído;

cada R^E e R^F é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -H, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_6 alquileno opcionalmente substituído, C_6-C_{10} arileno opcionalmente substituído e C_5-C_{10} heteroarileno opcionalmente substituído,

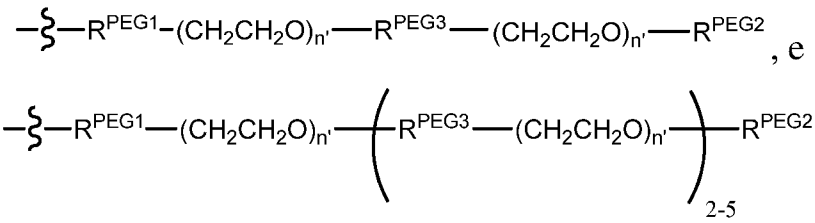
ou R^E e R^F, junto do átomo de carbono ao qual os dois estão fixados, definem um C_3-C_6 espiro-carbociclo opcionalmente substituído, ou R^E e R^F a partir de átomos de carbono adjacentes junto desses átomos e de quaisquer átomos de carbono intervenientes definem um C_5-C_6 carbociclo opcionalmente substituído por qualquer R^E e R^F restante, conforme definido anteriormente; ou

em que a cadeia lateral de -[$C(R^E)(R^F)$]v-X^{LP}- é fornecida por uma cadeia lateral de aminoácido natural ou não natural; e

em que uma das linhas onduladas indica o sítio de ligação covalente de uma Unidade de PEG e as outras linhas onduladas indicam a ligação covalente da fórmula L^P-1 ou fórmula L^P-2 dentro da estrutura que representa a composição de Conjugado Ligante-Fármaco.

em particular, em qualquer uma das fórmulas acima, R^E e R^F são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em -H e -C_1-C_4 alquila e X^{LP} é selecionado a partir do grupo que consiste em –O-, -NH, -S- e -C(=O)-;

e em L^P-3 ou L^P-4, o PEG tem a estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em:



em que a linha ondulada indica o sítio de ligação a X^{LP} da Unidade Conectora Paralela (LP);

o subscrito n' está independentemente em uma faixa de 1 a 72;

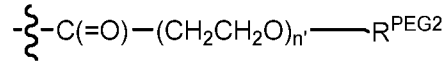
R^{PEG1} é uma Unidade de Fixação a PEG opcional;

R^{PEG2} é uma Unidade de Capeamento de PEG; e

RPEG3 é uma Unidade de Acoplamento a PEG,

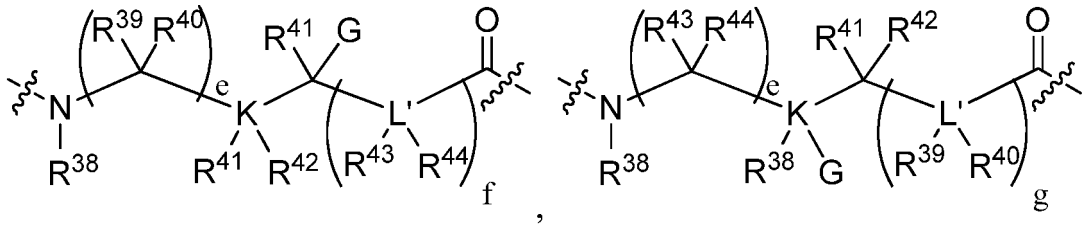
ou

X^{LP}-PEG tem a estrutura de:



em que o subscrito n' é 8, 12 ou 24 e R^{PEG2} é H ou $–CH_3$,

ou A ou uma subunidade da mesma tem a estrutura da fórmula (3) ou da fórmula (4):



(3) (4)

em que as linhas onduladas indicaram fixação covalente dentro da estrutura da composição;

em que K e L' são independentemente C, N, O ou S, desde que, quando K ou L' for O ou S, R^{41} e R^{42} a K ou R^{43} e R^{44} a L' estejam ausentes e quando K ou L' forem N, um dentre R^{41}, R^{42} a K ou um dentre R^{42}, R^{43} a L' estejam ausentes e desde que dois L' adjacentes não sejam selecionados independentemente como N, O ou S;

em que os subscritos e e f são números inteiros selecionados independentemente que estão em uma faixa de 0 a 12, e o subscrito g é um número inteiro que está em uma faixa de 1 a 12;

em que G é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -OH, -ORPR, -CO_2H, CO_2RPR, em que R^{PR} é um protetor adequado, ou

G é -N(R^{PR})(R^{PR}), em que R^{PR} são independentemente um grupo protetor ou R^{PR} juntos formam um grupo protetor adequado, ou

G é -N(R^{45})(R^{46}), em que um dentre R^{45}, R^{46} é hidrogênio ou R^{PR}, em que R^{PR} é um grupo protetor adequado, e o outro é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

em que R^{38} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

R^{39}-R^{44} são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída, ou

R^{39}, R^{40} junto do átomo de carbono ao qual os dois estão conectados, ou R^{41}, R^{42} junto do K ao qual ambos estão conectados quando K

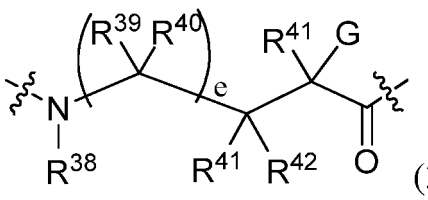
é um átomo de carbono, definem um C_3-C_6 carbociclo e R^{41}-R^{44} são conforme descrito no presente documento,

ou R^{43}, R^{44}, junto de L', ao qual ambos estão fixados quando L' é um átomo de carbono, definem um C_3-C_6 carbociclo e R^{39}-R^{42} são conforme descrito no presente documento,

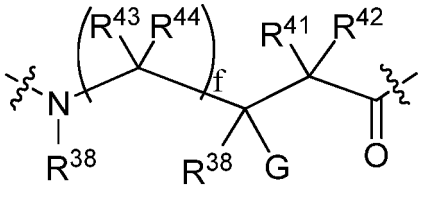
ou R^{40} e R^{41} ou R^{40} e R^{43} ou R^{41} e R^{43}, junto do átomo ou heteroátomo de carbono ao qual os dois estão fixados e os átomos que intervêm entre esses átomos de carbono e/ou heteroátomos definem um C_5-C_6 carbociclo ou um C_5-C_6 heterociclo e R^{39}, R^{44} e o restante dentre R^{40} a R^{43} são conforme descrito no presente documento,

desde que, quando K for O ou S, R^{41} e R^{42} estarão ausentes, e quando K for N, um dentre R^{41}, R^{42} estarão ausentes, e quando L' for O ou S, R^{43} e R^{44} estarão ausentes, e quando L' for N, um dentre R^{43}, R^{44} estará ausente,

em particular que tem a fórmula de:



(3a),



(4a),

em que os subscritos e e f são independentemente 0 ou 1,

ou A, ou uma subunidade da mesma, é um alfa-amino, beta-amino ou outro resíduo ácido que contém amina.

19. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a Unidade de Ligante é um anticorpo intacto ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo, definindo assim uma Unidade de Ligante de anticorpo de um Conjugado Anticorpo-Fármaco (ADC), em que a porção direcionada pela Unidade de Ligante de Anticorpo é uma antígeno acessível por superfície celular de células anormais que tem capacidade para internalização celular quando ligado ao composto de ADC da composição e está presente em maior número

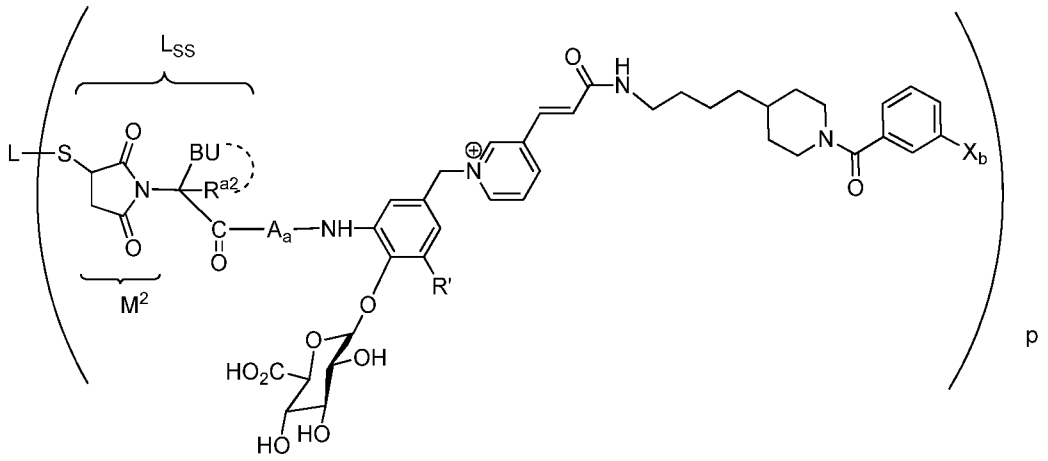
de cópias nas células anormais em comparação às células normais distantes do sítio das células anormais,

ou em que a Unidade de Ligante é um ligante cognato de um receptor acessível por superfície celular em uma célula anormal que tem capacidade para internalização celular quando ligado a um composto de Conjugado Ligante-Fármaco e em que o receptor está presente em maior número de cópias nas células anormais em comparação a células normais,

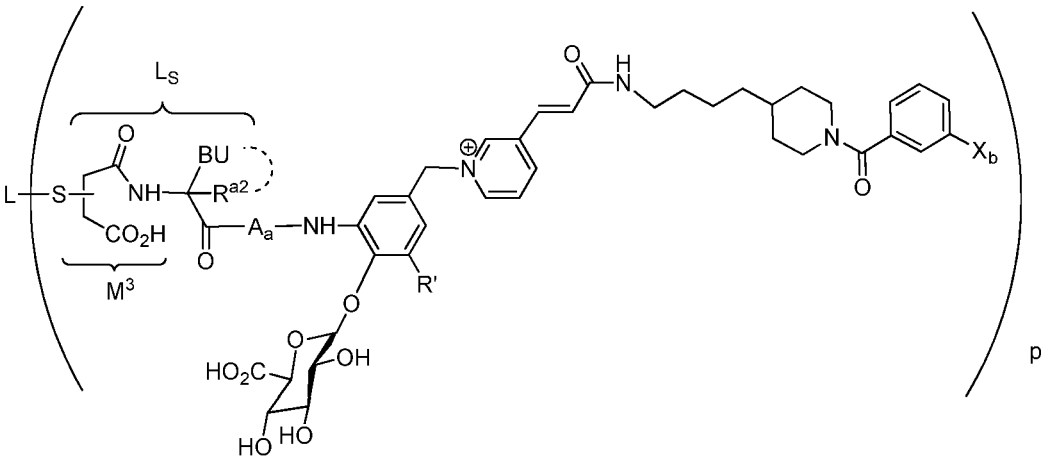
ou em que a Unidade de Ligante é um anticorpo, desse modo, definindo uma Unidade de Ligante de anticorpo de um Conjugado Anticorpo-Fármaco (ADC), em que a porção direcionada pela Unidade de Ligante de anticorpo é um antígeno acessível por superfície celular de uma célula epitelial vascular próxima das células anormais, em que o dito antígeno tem capacidade para internalização celular do ADC ligado e está presente em maior número de cópias nas ditas células em comparação às células epiteliais normais distantes do sítio das células anormais.

20. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que a Unidade de Ligante é um anticorpo intacto e o índice p é de cerca de 2, cerca de 4 ou cerca de 8 e em que cada átomo de enxofre da Unidade de Ligante de anticorpo está ligado a cada porção de ácido succínico (M^2), ou a porção de amida do ácido succínico (M^3) é a de um resíduo de cisteína do anticorpo intacto ou em que cada resíduo de cisteína é um resíduo de cisteína introduzido na cadeia pesada ou na cadeia leve do anticorpo ou no fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

21. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

L é um anticorpo, definindo assim uma Unidade de Ligante de Anticorpo de um Conjugado Anticorpo-Fármaco (ADC), e S é um átomo de enxofre do anticorpo;

o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido;

BU é uma Unidade Básica acíclica, de modo que a linha da curva pontilhada esteja ausente e R^{a2} é hidrogênio, ou

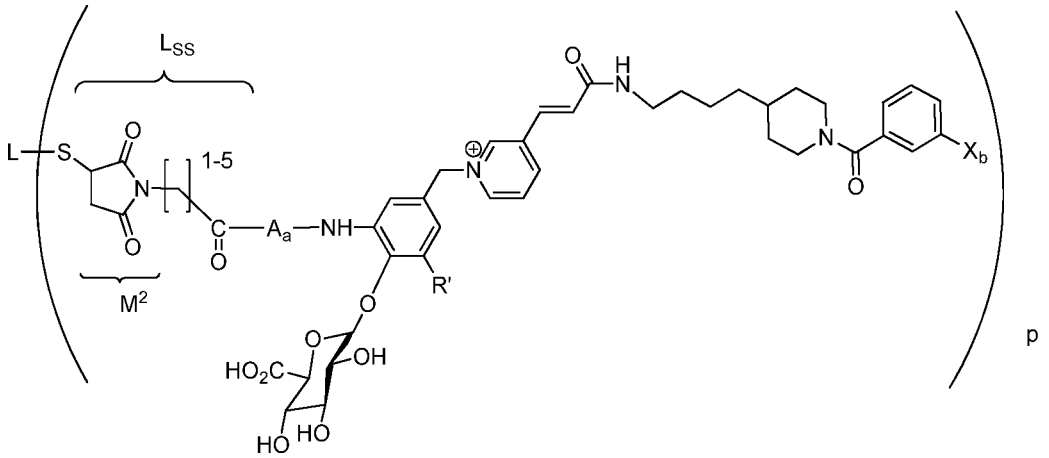
BU junto de R^{a2} como C_1-C_6 alquila e o átomo de carbono ao qual os dois estão fixados definem uma Unidade Básica cíclica para que a linha pontilhada curvada esteja presente; e

R' é hidrogênio ou $–NO_2$; e

X^b é –H, -OH ou $–NH_2$.

ou

em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

L é um anticorpo, definindo assim uma Unidade de Ligante de Anticorpo de um Conjugado Anticorpo-Fármaco (ADC), e S é um átomo de enxofre do anticorpo;

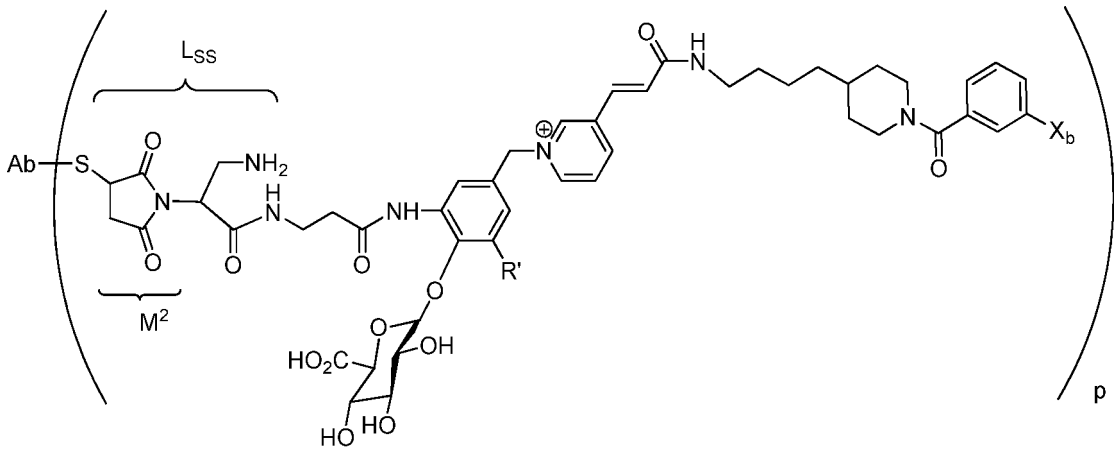
o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido;

R' é hidrogênio ou $-NO_2$; e

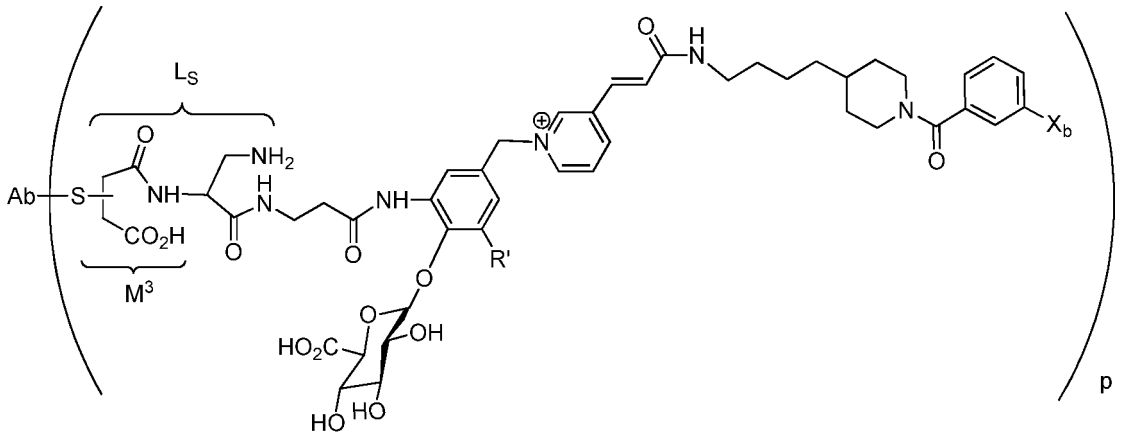
X^b é –H, -OH ou $-NH_2$,

em particular

em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



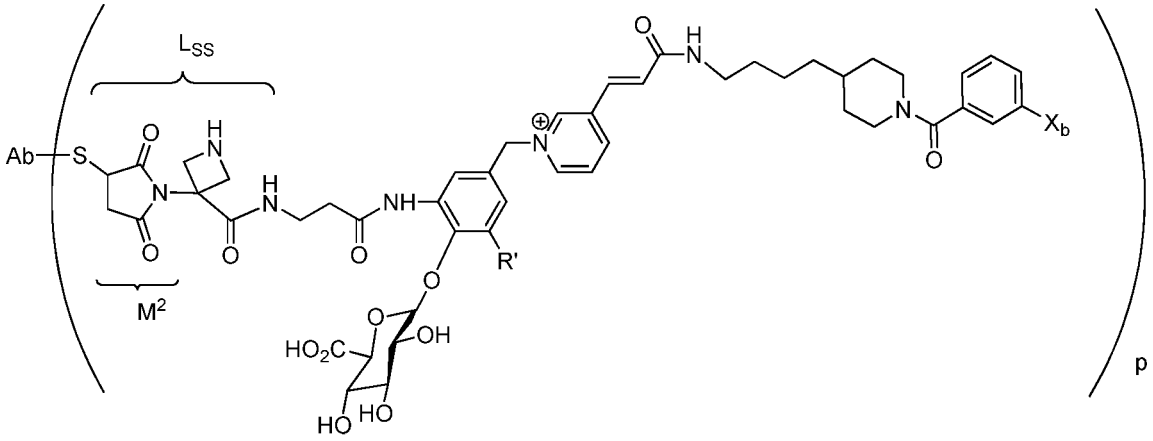
e/ou



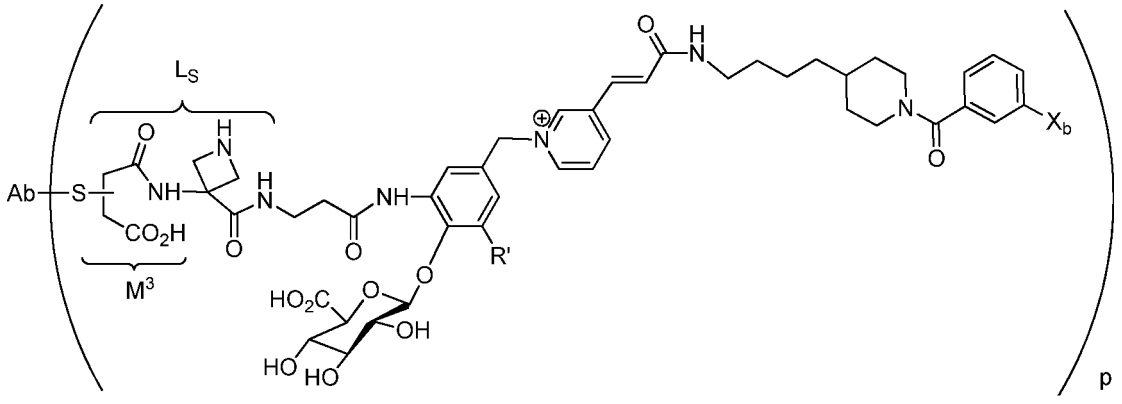
na(s) forma(s) de sal, em particular na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que Ab é uma Unidade de Ligante de anticorpo; S é um átomo de enxofre do anticorpo; e subscrito p é cerca de 8,

ou em particular,

em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



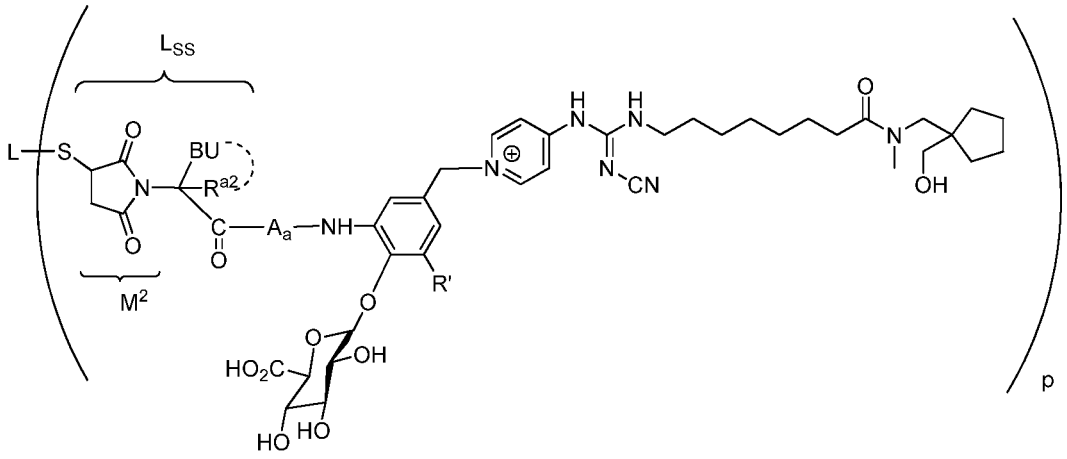
e/ou



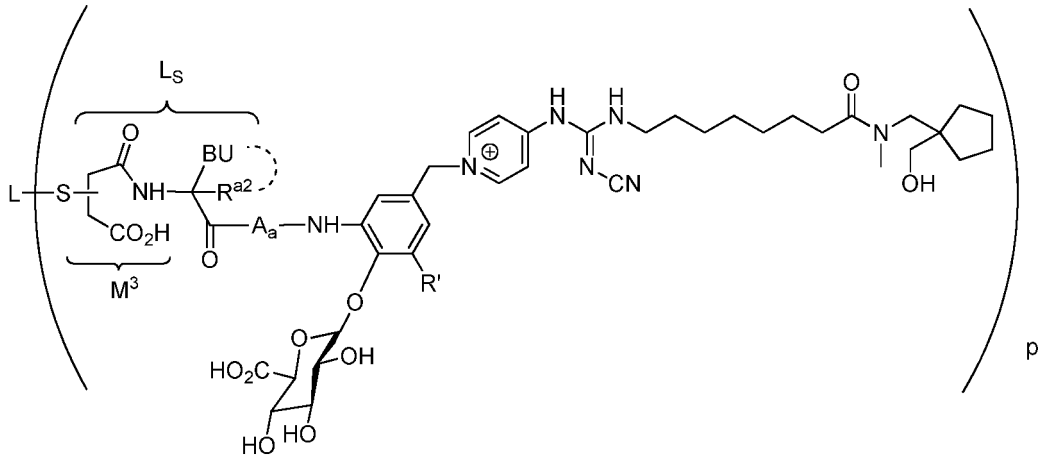
na(s) forma(s) de sal, em particular na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que Ab é uma Unidade de Ligante

de anticorpo; S é um átomo de enxofre do anticorpo; e subscrito p é cerca de 8.

22. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

L é um anticorpo, definindo assim uma Unidade de Ligante de Anticorpo de um Conjugado Anticorpo-Fármaco (ADC), e S é um átomo de enxofre do anticorpo;

o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido;

BU é uma Unidade Básica acíclica, de modo que a linha da curva pontilhada esteja ausente e R^{a2} é hidrogênio, ou

BU junto de R^{a2} como C_1-C_6 alquila e o átomo de carbono ao

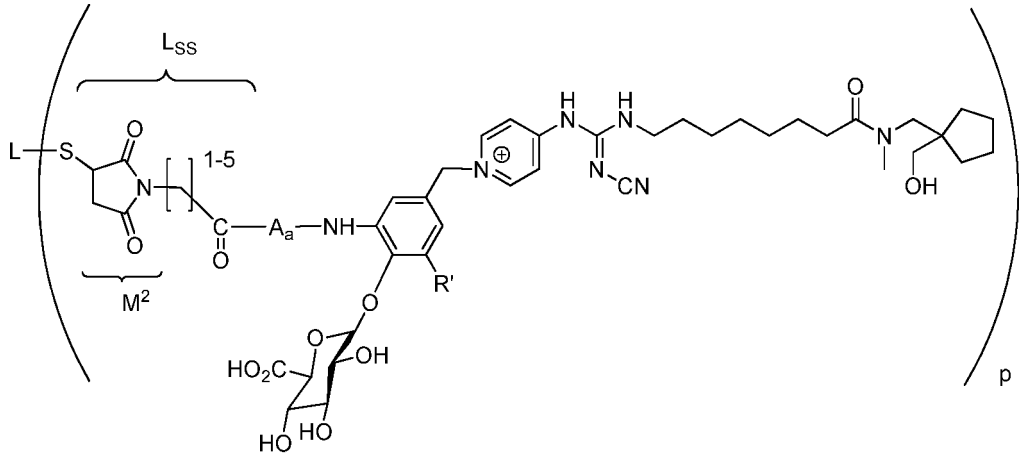
qual os dois estão fixados definem uma Unidade Básica cíclica para que a linha pontilhada curvada esteja presente; e

R' é hidrogênio ou $-NO_2$; e

X^b é –H, -OH ou $-NH_2$,

ou

em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



na(s) forma(s) de sal, em particular, na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que

L é um anticorpo, definindo assim uma Unidade de Ligante de Anticorpo de um Conjugado Anticorpo-Fármaco (ADC), e S é um átomo de enxofre do anticorpo;

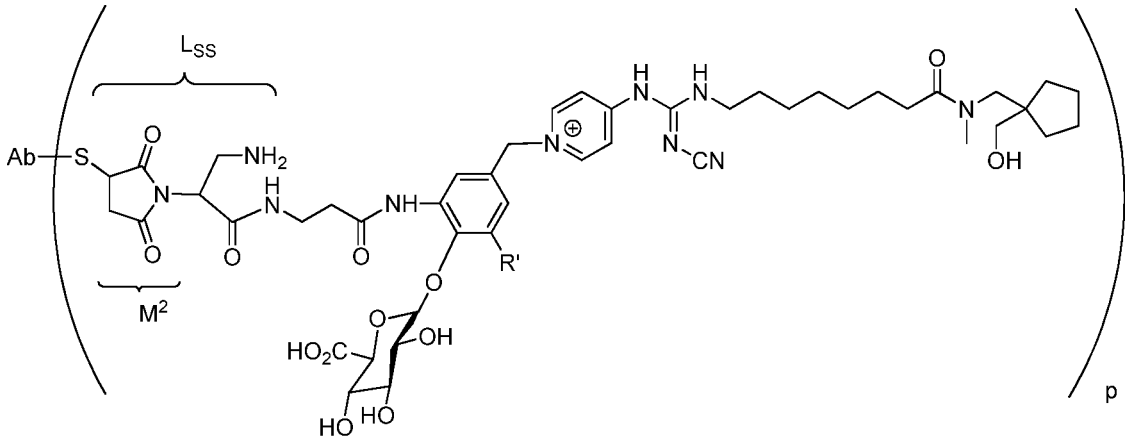
o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido;

R' é hidrogênio ou $-NO_2$; e

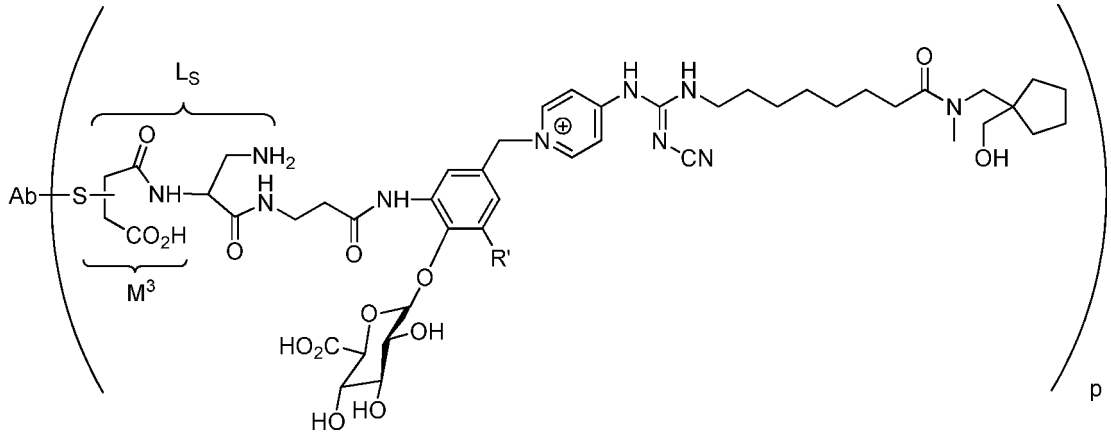
X^b é –H, -OH ou $-NH_2$,

em particular

em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



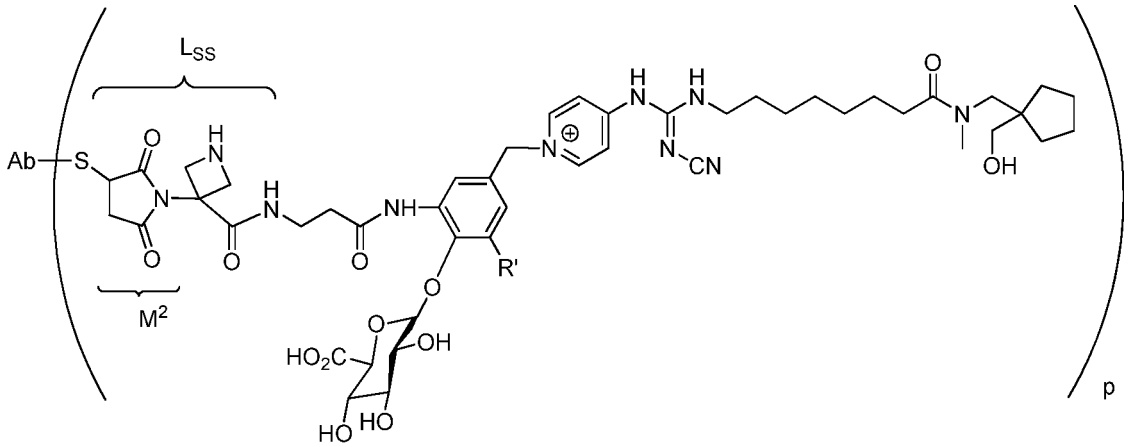
e/ou



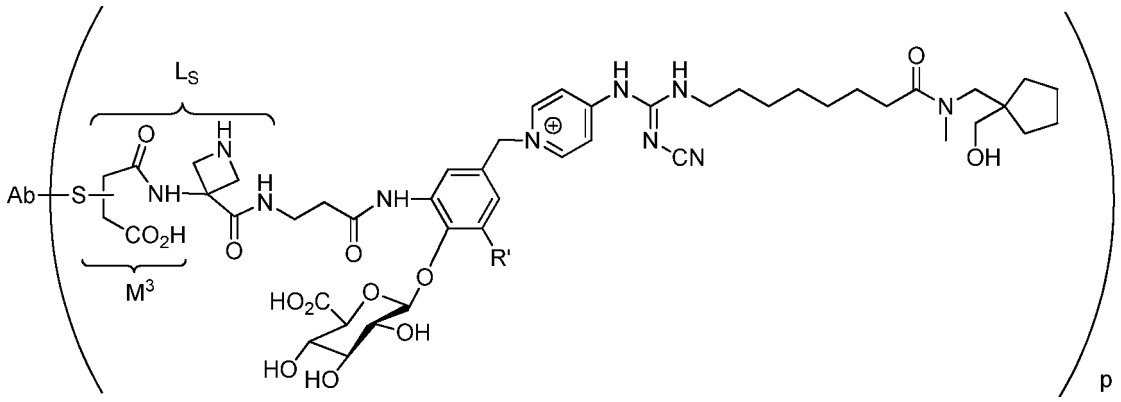
na(s) forma(s) de sal, em particular na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que Ab é uma Unidade de Ligante de anticorpo; S é um átomo de enxofre do anticorpo; e subscrito p é cerca de 8,

ou em particular

em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:

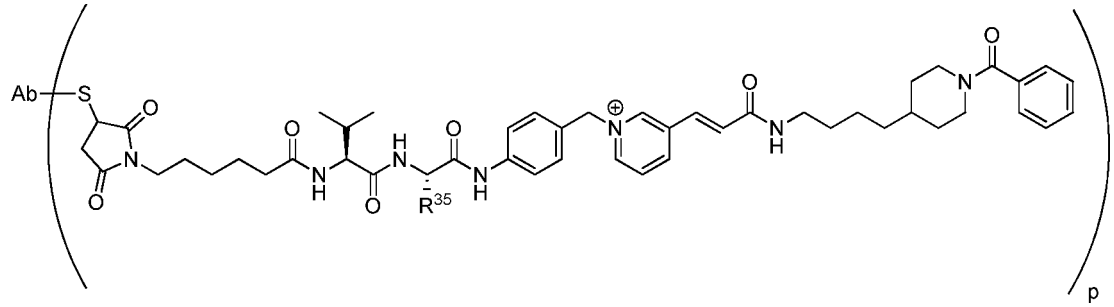


e/ou

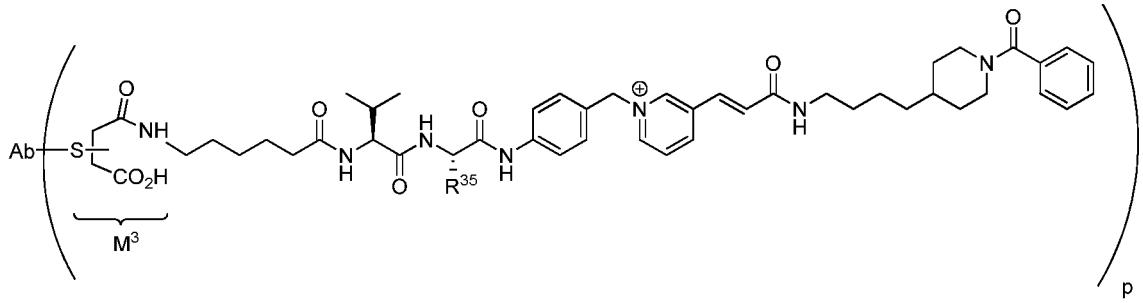


na(s) forma(s) de sal, em particular na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que Ab é uma Unidade de Ligante de anticorpo; S é um átomo de enxofre do anticorpo; e subscrito p é cerca de 8.

23. Composição de Conjugado Ligante-Fármaco de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



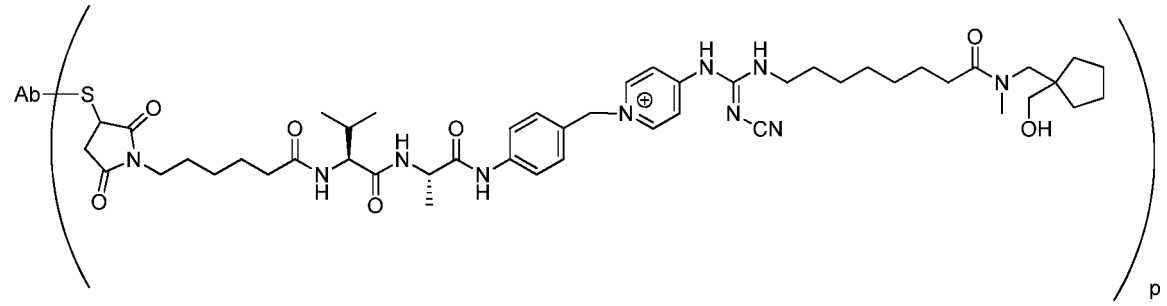
e/ou



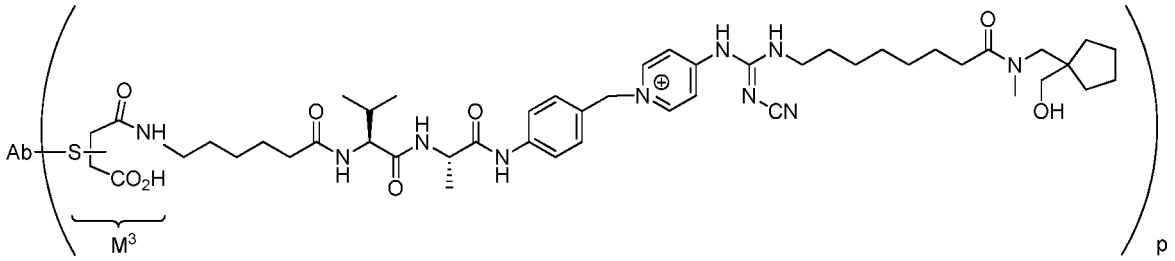
na(s) forma(s) de sal, em particular na(s) forma(s) de sal farmaceuticamente aceitável/aceitáveis, em que Ab é uma Unidade de Ligante de anticorpo; S é um átomo de enxofre do anticorpo; e subscrito p é cerca de 8,

ou,

em que a composição é representada pela(s) estrutura(s) de:



e/ou



na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que Ab é uma Unidade de Ligante de anticorpo; S é um átomo de enxofre do anticorpo; e o subscrito p é cerca de 8.

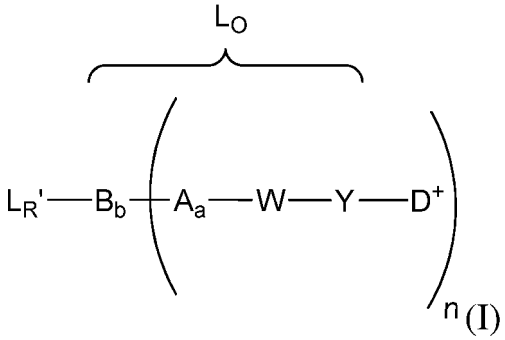
24. Formulação, caracterizada pelo fato de que compreende uma composição de Conjugado Ligante-Fármaco como definida em qualquer uma das reivindicações 1 e 21 a 23, e um, dois, três ou mais excipientes, em particular,

em que a formulação é uma formulação farmaceuticamente aceitável ou um precursor da mesma, em particular, em que a formulação farmaceuticamente aceitável é um líquido adequado para injeção intravenosa a um indivíduo e o precursor da formulação farmaceuticamente aceitável é um sólido adequado para reconstituição como uma solução para injeção intravenosa para um assunto, e

em que a composição do Conjugado Ligante-Fármaco está presente na formulação em uma quantidade eficaz para o tratamento de uma doença ou afecção hiperproliferativa, em particular, em que a doença ou afecção hiperproliferativa é um câncer, mais particularmente, em que o câncer é uma leucemia ou linfoma.

25. Método para inibir a multiplicação de uma célula tumoral ou célula cancerosa ou causar apoptose em uma célula tumoral ou cancerosa, caracterizado pelo fato de que se expõe a dita célula com uma quantidade eficaz de um Conjugado Ligante-Fármaco como definido em qualquer uma das reivindicações 1 e 21 a 23.

26. Composto de Conector de Fármaco, caracterizado pelo fato de que é representado pela Fórmula I:



na forma de sal, particularmente na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

L_O, conforme indicado, é um conector opcional que está presente;

W é uma Unidade Clivável de Peptídeo ou

W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W'), em que W' representa uma porção de carboidrato com ligação glicosídica a Y através de um heteroátomo opcionalmente substituído; e

Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação compreendida de uma porção do tipo PAB ou PAB;

D^+ é uma Unidade de Fármaco de NAMPT quaternizada (D^+) fixada covalentemente ao restante da estrutura de composição de Fórmula 1 através de um átomo de nitrogênio aromático estrutural quaternizado de uma C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída ou um átomo de nitrogênio estrutural não aromático quaternizado de um átomo de nitrogênio estrutural não aromático quaternizado de uma C_9-C_{24} heterociclila parcialmente

insaturada ou parcialmente aromática opcional substituída,

em que a ação não enzimática ou enzimática em W/W' do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco tem capacidade para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi compreendido de uma C_5-C_{24} ou C_9-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída pelo átomo de nitrogênio estrutural quaternizado anteriormente;

L_R' é um conector primário que tem um grupo funcional capaz de formar uma ligação covalente a uma unidade de direcionamento que se torna a Unidade de Ligante de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco de Fórmula I, no qual o índice p é substituído pelo índice p', em que os outros grupos variáveis são como definidos para essa fórmula.

os subscritos a e b são independentemente 0 ou 1, indicando a ausência ou presença, respectivamente, de A ou B;

o subscrito n é 1, 2, 3 ou 4;

A é uma primeira Esticadora opcional;

B é uma Unidade de Ramificação, quando o subscrito b é 1 e o subscrito n é 2, 3 ou 4, ou B está ausente, de modo que o subscrito b seja 0, quando o subscrito n é 1,

em que cada um dentre A e B é uma unidade única selecionada independentemente ou é opcionalmente compreendida de ou consiste em duas, três ou quatro subunidades independentemente selecionadas; e

o subscrito p é um número que está em uma faixa de 1 a 24 e subscrito p' é um número inteiro que está em uma faixa de 1 a 24.

27. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que a Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada é representada pela estrutura geral de:

na forma de sal, particularmente na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

H_N^+ é uma Unidade Frontal de NAMPT quaternizada como o componente quaternizado de D^+ em que a C_5-C_{24} heteroarila opcionalmente substituída ou C_9-C_{24} heterocíclica parcialmente insaturada ou parcialmente aromática opcionalmente substituída desse componente é compreendida de um sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros, em que um átomo de nitrogênio estrutural do mesmo é o sítio de quaternização para L_O, conforme indicado pela linha ondulada até H_N^+;

DA é uma Unidade de Doador-Aceitador em que a Unidade de Doador-Aceitador é ou é compreendida de um grupo funcional de doador ou aceitador de ligações de hidrogênio e está ligada a um átomo estrutural de carbono na posição 2 ou 3 do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio ou na posição 3 ou 4 do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros, com ciclização formal opcional de DA de volta a um átomo de carbono estrutural adjacente do sistema de anel que contém nitrogênio com 6 membros através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído introduzido ou um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre opcionalmente substituído, resultando em um sistema de 6,5 ou 6,6 anéis fundidos parcialmente insaturados, parcialmente aromáticos ou completamente aromáticos.

em que a dita ligação de DA está em relação a um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém 5 ou 6 membros e em que a dita ciclização formal ao átomo de carbono adjacente do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros retém substancialmente a capacidade de ligação de hidrogênio do grupo funcional

de doador ou aceitador de DA na ausência da dita ciclização;

I_N é uma Unidade de Interconexão, em que a Unidade de Interconexão é ou é compreendida de -X_1-$[C(=O)]_{0,1}$-, –X_1-$S(=O)_{1,2}$-, –X_2-C_6-C_{24} arileno-$[C(=O)]_{0,1}$-, –X_2-C_6-C_{24} arileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, -X_2-C_6-C_{24} arileno-O-, -X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-$[C(=O)_{0,1}]$-, –X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, -X_2-C_5-C_{24} heteroarileno-O- ou -X_2-C_3-C_{20} heterociclo-$[C(=O)_{0,1}]$-, em que o arileno, heteroarileno e heterociclo são substituídos opcionalmente;

X_1 é C_5-C_7 alquileno opcionalmente substituído;

X_2 está ausente ou é um C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído;

T_N é uma Unidade Traseira de NAMPT, em que a Unidade Traseira de NAMPT é ou é compreendida de um resíduo de aminoálcool opcionalmente substituído ou um resíduo de ácido carboxílico-álcool cujo nitrogênio amino ou carbono carbonila está ligado a I_N, ou

T_N é ou é compreendido de uma porção de benzamida opcionalmente substituída ou de um bioisóstero cujo átomo de nitrogênio da amida está ligado à I_N com ciclização opcional desse átomo de volta para a I_N ou ao restante da T_N, ou

T_N é ou é composto de uma C_6-C_{24} arila opcionalmente substituída, C_5-C_{24} heteroarila ou uma combinação das mesmas selecionada independentemente na forma de um biarila, um átomo aromático que está ligado a I_N ou ao restante de T_N; e

em que T_N ou o restante do mesmo está ligado a I_N, em que o dito restante é um C_2-C_7 heteroalquileno opcionalmente substituído ou um C_5-C_6 heterociclo opcionalmente substituído, e

em que a ação enzimática em W/W' do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de

Fármaco tem capacidade para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi de fórmula H_N-DA-I_N-T_N, em que H_N é uma Unidade Frontal de NAMPT que é uma C_5-C_{24} ou C_9-C_{24} heteroarila totalmente aromática, opcionalmente substituída compreendida por um sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros que tem o átomo de nitrogênio estrutural quaternizado anteriormente, e os outros grupos variáveis são conforme definidos anteriormente,

em que H_N- ou H_N-DA- do composto de NAMPTi tem capacidade para interagir com o homodímero de NAMPT enzimaticamente competente no sítio de ligação à nicotinamida do mesmo.

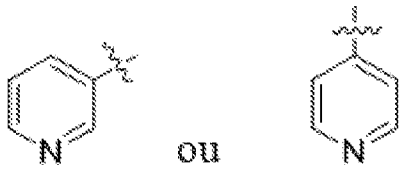
28. Composto de Conector Fármaco de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a Unidade Frontal de NAMPT (H_N) é um mimético de piridina e H_N^+ é a Unidade na qual um átomo de nitrogênio aromático estrutural do mimético de piridina é quaternizado.

29. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a Unidade de Aceitador-Doador (DA) é compreende de um grupo funcional amida opcionalmente substituído ou um bioisóstero do mesmo, ou em que a H_N-DA é um mimético de nicotinamida e a H_N^+-DA é aquele mimético no qual um átomo de nitrogênio estrutural do sistema de anel parcialmente insaturado ou heteroaromático que contém nitrogênio com 5 ou 6 membros do H_N^+ é quaternizado.

30. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o sistema de anel heteroaromático que contém nitrogênio com 6 membros da Unidade Frontal de NAMPT (H_N) é o de piridina com ciclização opcional de DA de volta para o sistema de anel aromático de piridina através de um oxigênio aromático introduzido, enxofre ou um átomo de nitrogênio opcionalmente substituído,

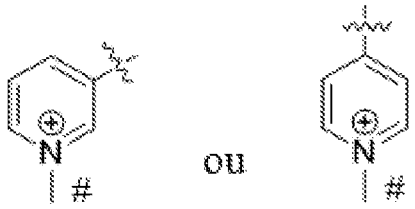
de modo que a H_N contenha um sistema de anel aromático 6-5 e H_N^+ seja a unidade na qual o sistema de anel aromático de piridina é quaternizado em seu átomo de nitrogênio estrutural,

em particular, em que a Unidade Frontal de NAMPT (H_N) tem a estrutura de:



,

ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, e H_N^+ tem a estrutura de:



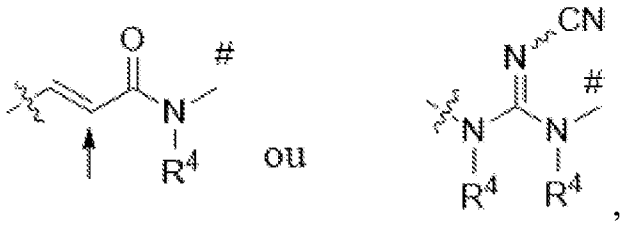
,

na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

o sinal de cerquilha (#) indica o ponto de ligação covalente ao L_O;

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à DA e um átomo de carbono aromático adjacente é o sítio da dita ciclização formal opcional por DA para H_N/H_N^+.

31. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a Unidade de Aceitador-Doador (DA) é uma Unidade de DA de acrilamida, opcionalmente ciclizada para um átomo de carbono estrutural adjacente do sistema de anel aromático que contém nitrogênio com H_N/H_N^+ ao qual está fixado, ou é um bioisóstero de amida, em particular, uma Unidade de DA de acrilamida ou bioisóstero de amida que tem a estrutura de:



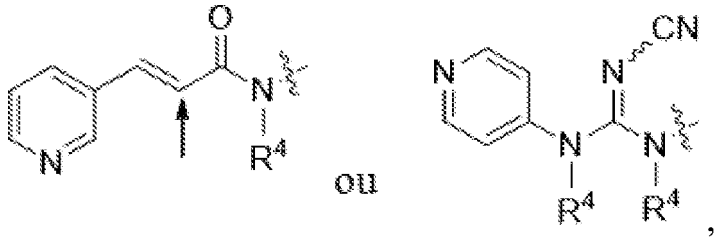
ou um sal da mesma, em particular um sal farmaceuticamente aceitável, em que cada R^4 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída;

DA é ciclizada opcionalmente para H_N/H_N^+, em que a dita ciclização é para o átomo de carbono sp^2 da Unidade de DA de acrilamida próxima ao carbono carbonila (conforme indicado) através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído ou um heteroátomo aromático opcionalmente substituído;

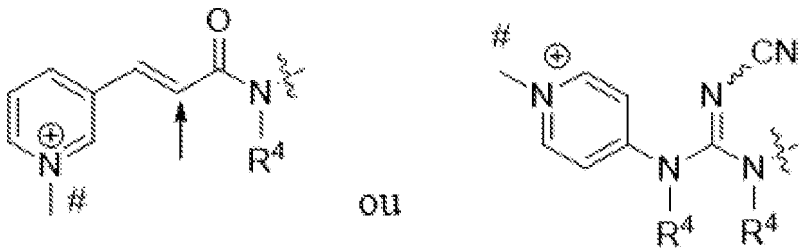
a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a H_N/H_N^+, e o átomo de carbono indicado adjacente ao mesmo é o sítio da dita ciclização opcional pela DA de acrilamida; e

o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente à I_N.

32. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que H_N-DA- é um mimético de nicotinamida com a estrutura de:



ou um sal do mesmo, em particular um sal farmaceuticamente aceitável, e o H_N^+-DA tem a estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal

farmaceuticamente aceitável, em que

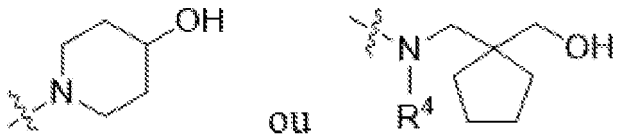
R^4 é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; e

o sinal de cerquilha (#) indica o ponto de ligação covalente ao L_O;

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N e

em que o átomo de carbono sp^2 proximal ao carbono carbonila é o sítio (conforme indicado) de ciclização opcional para H_N/H_N^+ através de um átomo de carbono não aromático opcionalmente substituído ou um heteroátomo aromático opcionalmente substituído.

33. Composto de Conecto de Fármaco de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) é uma unidade de aminoálcool com a estrutura de:



,

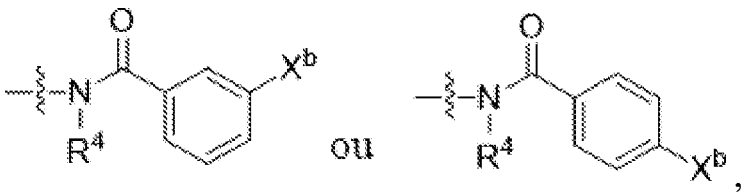
em que

R^4 é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; e

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente a I_N,

ou

em que a Unidade Traseira (T_N) é ou é compreendida de uma porção de benzamida opcionalmente substituída ligada covalentemente à I_N ou ao restante da T_N, através do átomo de nitrogênio da amida da mesma, em particular, em que a porção de benzamida tem a estrutura de:



,

em que X^b é –H, halogênio, -OH, C_1-C_4 alcóxi opcionalmente substituído, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída ou $–NH_2$ opcionalmente

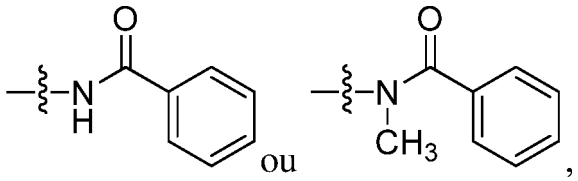
substituída;

R^4 é hidrogênio ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída; e

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à I_N; e

em que a porção de benzamida é opcionalmente ciclizada para I_N, em que o nitrogênio da amida da porção benzamida é o sítio da dita ciclização, de modo que R^4 seja substituído por uma ligação covalente,

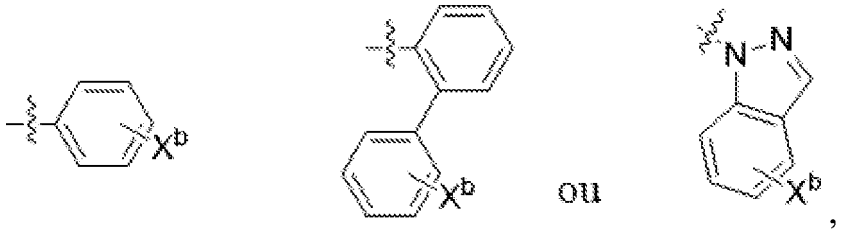
mais particularmente, em que a porção benzamida tem a estrutura de:



,

ou

em que a Unidade Traseira de NAMPT (T_N) é ou é compreendida de uma porção de (hetero)arila ou biarila opcionalmente substituída que tem, em particular, a estrutura de:



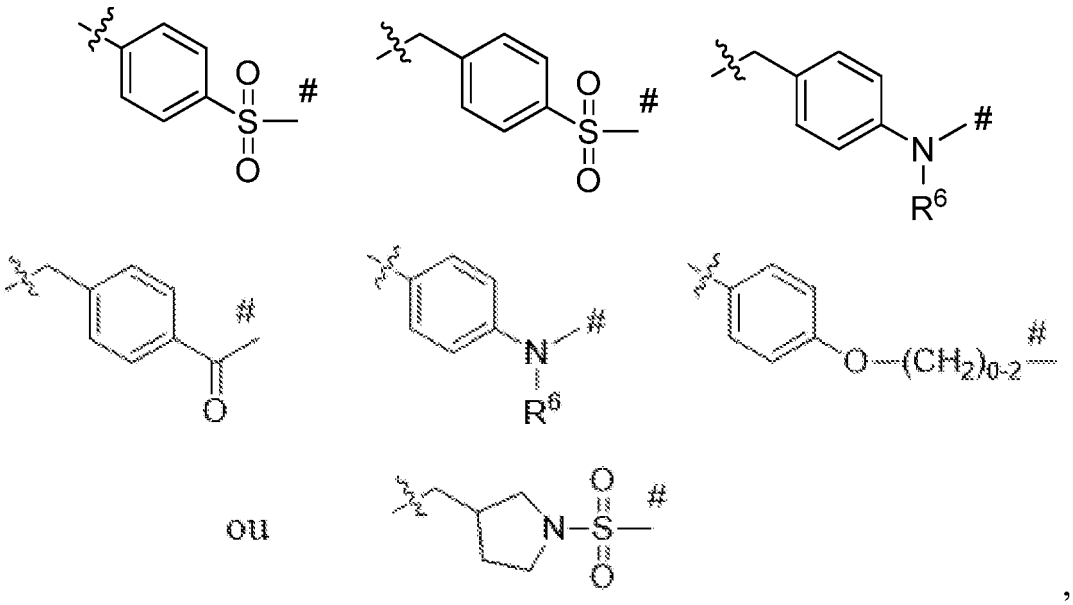
,

respectivamente, em que

em que X^b é –H, halogênio, -OH, C_1-C_4 alcóxi opcionalmente substituído, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída ou $–NH_2$ opcionalmente substituída;

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à I_N.

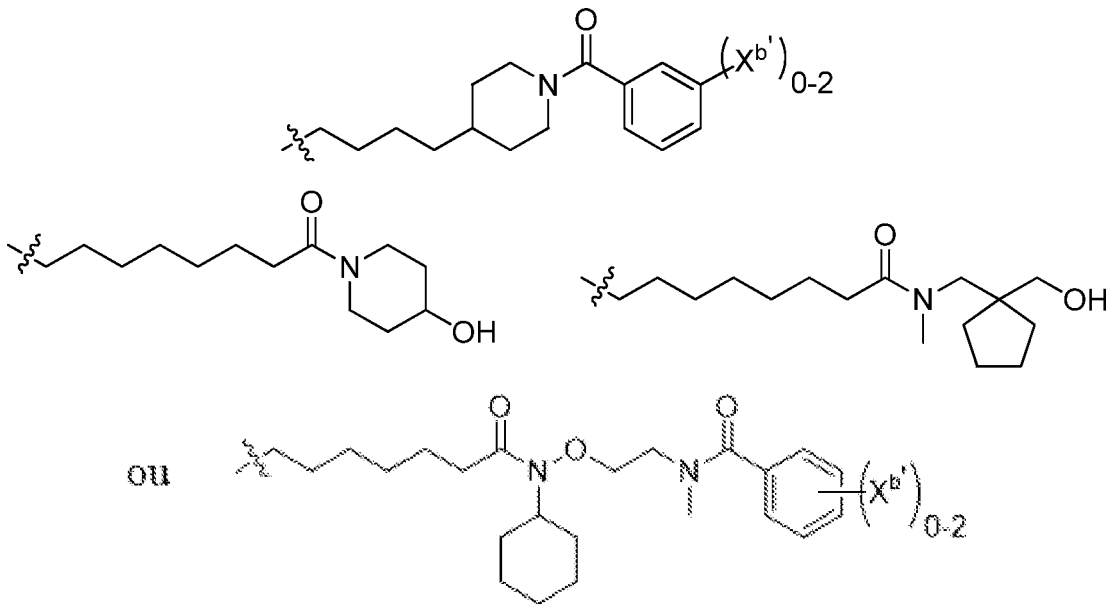
34. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que I_N é $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-CH_2-O-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-C(=O)-$, $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)_2-$ ou $-CH_2-(CH_2)_{3-7}-S(=O)-$ ou em que I_N tem a estrutura de:



em que a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à DA e o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de ligação covalente à T_N; e

R^6 é hidrogênio, C_1-C_4 alquila, -$CH_2CH=C(CH_3)_2$ ou –CH_2-C≡CH.

35. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que –I_N-T_N tem a estrutura de:



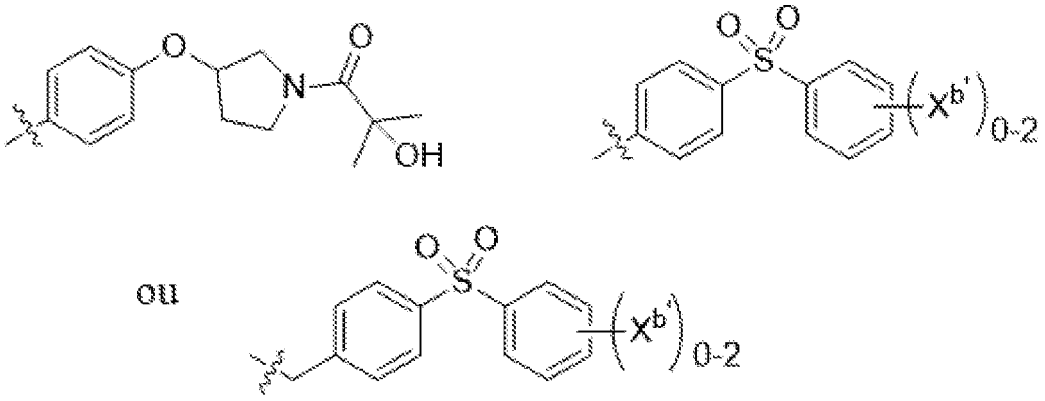
em que

$X^{b'}$ quando presente é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em halogênio, -OH, C_1-C_4 alcóxi opcionalmente substituído, C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída e –NH_2 opcionalmente

substituído; e

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente ao DA, ou

em que $-I_N-T_N$ tem a estrutura de:

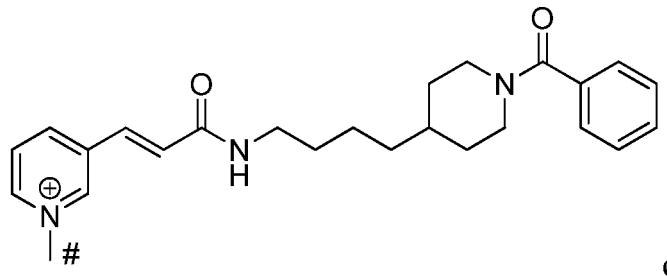


em que

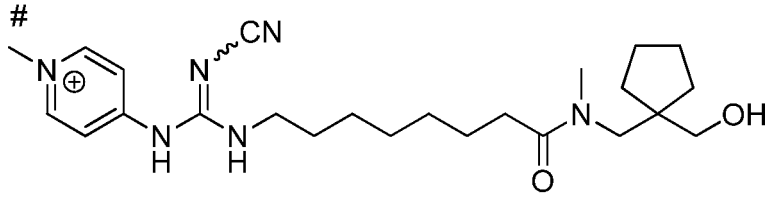
$X^{b'}$, caso esteja presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em -OH e NH_2 opcionalmente substituído e halogênio, desde que, quando o subscrito n é 2, um dentre X^b seja –OH ou $-NH_2$ opcionalmente substituído ou halogênio e o outro seja halogênio; e

a linha ondulada indica o sítio de ligação covalente à DA.

36. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que a Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada tem a estrutura de:

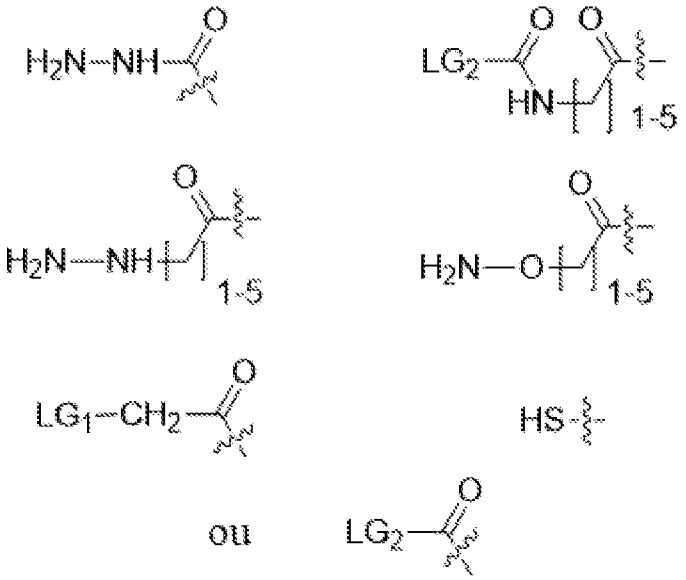


ou



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que o sinal de cerquilha (#) indica o sítio de quaternização por L_O.

37. Composto de Conector de Fármaco de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 36, caracterizado pelo fato de que L_R'- tem a estrutura de:



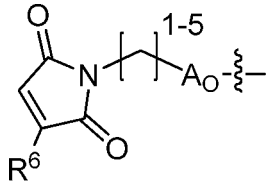
ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que

LG_1 é um grupo de saída para deslocamento nucleofílico por um nucleófilo de agente de direcionamento;

LG_2 é um grupo de saída para formação de ligação de amida a um agente de direcionamento ou a –OH a fim de fornecer um ácido carboxílico ativável para formação de ligação de amida a um agente de direcionamento; e

a linha ondulada indica o sítio de fixação covalente ao restante da estrutura do composto de Conector de Fármaco, ou

em que L_R'- tem a estrutura de:



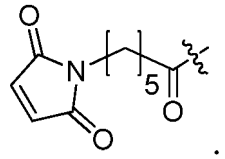
em que

R^6 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

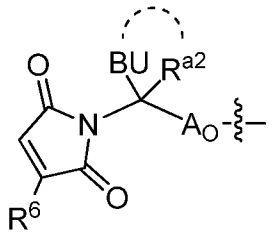
A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional; e

a linha ondulada indica o sítio de fixação covalente ao restante da estrutura do composto de Conector de Fármaco,

em particular, que tem a estrutura de:



ou em que L_R'- tem a estrutura de:



ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que

R^6 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional;

BU é uma Unidade Básica;

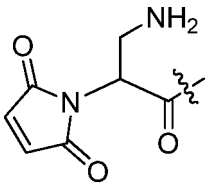
R^{a2} é C_1-C_{12} alquila opcionalmente substituída;

a linha pontilhada curvada indica ciclização opcional, de modo que, na ausência da dita ciclização, BU seja uma Unidade Básica acíclica ou, na presença da dita ciclização, BU seja uma Unidade Básica ciclizada na qual R^{a2} e BU, junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados, definem um C_3-C_{20} espiro-heterociclo opcionalmente substituído que contém um átomo de nitrogênio estrutural básico de um grupo funcional amina secundária ou terciária da BU,

em que o átomo de nitrogênio básico da Unidade Básica acíclica ou da Unidade Básica cíclica é opcionalmente protegido adequadamente por um grupo protetor de nitrogênio, dependendo do grau de substituição do átomo de nitrogênio básico, ou é opcionalmente protonado; e

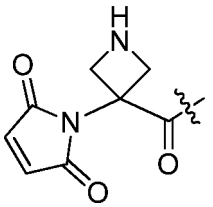
a linha ondulada indica o sítio de fixação covalente ao restante da estrutura do composto de Conector de Fármaco,

em particular, que tem a estrutura de:



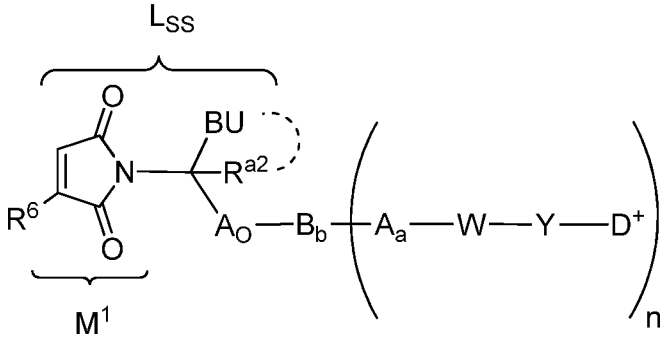
ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, ou

em particular, que tem a estrutura de:

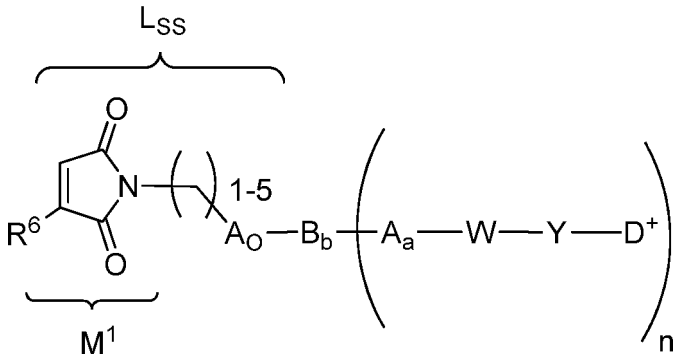


ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável.

38. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela estrutura da Fórmula Ia ou Fórmula Ib:



(Fórmula Ia)



(Fórmula Ib)

na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R^6 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

A_O é uma segunda Unidade Esticadora opcional; e

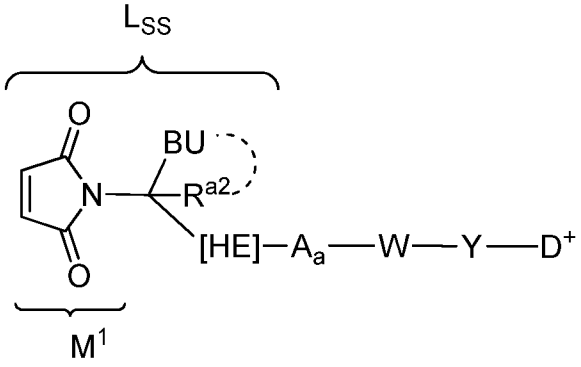
W é uma Unidade Clivável de Peptídeo ou

W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W'), em que W' representa uma porção de carboidrato com ligação glicosídica a Y através de um heteroátomo opcionalmente substituído;

Y é uma Unidade Espaçadora de autoimolação compreendida de uma porção do tipo PAB ou PAB;

em que a ação enzimática sobre W/W' do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco tem capacidade para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

em particular, em que o composto é representado pela estrutura de:



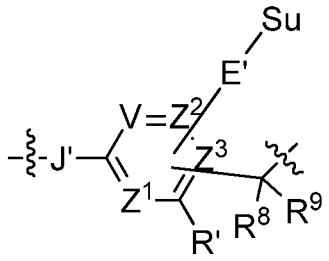
na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

[HE] como A_O é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional;

W é a Unidade Clivável de Peptídeo e Y é uma Unidade Espaçadora de Autoimolação compreendida de uma porção PAB ou do tipo PAB,

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-J' dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco para iniciar a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como composto de NAMPTi a partir desse composto de Conjugado Ligante-Fármaco, ou

W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- que tem a estrutura de:



ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que Su é uma porção de carboidrato e -E'- representa um heteroátomo opcionalmente substituído de uma ligação glicosídica clivável

por uma glicosidase, de modo que Su-E' seja W' e o restante da estrutura da Unidade de Glicoronídeo seja uma Unidade Espaçadora de autoimolação ligada a W';

J' é um heteroátomo selecionado independentemente opcionalmente substituído;

V, Z^1, Z^2 e Z^3 são independentemente = N- ou =C(R^{24})- em que cada R^{24} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila e C_2-C_{12} alquinila, opcionalmente substituído e halogênio, um grupo de retirada de elétrons, um grupo doador de elétrons, -E'-Su e –C (R^8)(R^9)-,

desde que um e apenas um grupo –C(R^8)(R^9)- e um e apenas um grupo –E'-Su estejam presentes,

em que um dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é –C(R^8)(R^9)- e outro dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é –E'-Su,

desde que as porções –C(R^8)(R^9)- e –E'-Su sejam orto ou para entre si;

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, ou C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila ou C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituída ou C_6-C_{20} arila ou C_5-C_{20} heteroarila opcionalmente substituída ou

R^8 e R^9 junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados definem um C_5-C_{20} carbociclo opcionalmente substituído; e

R' é hidrogênio ou -NO_2, ou outro grupo removedor de elétrons ou –OC_1-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons; e

em que a linha ondulada adjacente a J' indica o sítio de ligação covalente da unidade de glicuronídeo a A quando o subscrito a é 1 ou ao conector primário L_{SS} ou L_S indicado quando o subscrito a é 0; e a linha ondulada adjacente à porção –C(R^8)(R^9)- indica o sítio de ligação covalente da Unidade de Glicoronídeo a D^+; e

em que a ação da glicosidase na Unidade de Glicoronídeo, que

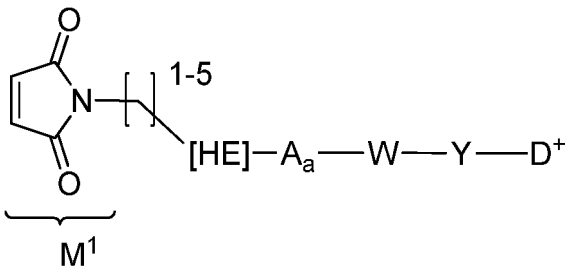
resulta na clivagem de ligação glicosídica da mesma, inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi do composto de Conector de Fármaco ou uma Unidade de Ligante de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco;

em que o composto de Conjugado Ligante-Fármaco tem estrutura correspondente à composição da Fórmula 1 na qual o subscrito p é substituído por p'; e

em que o grupo funcional básico da BU é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido,

ou,

em que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

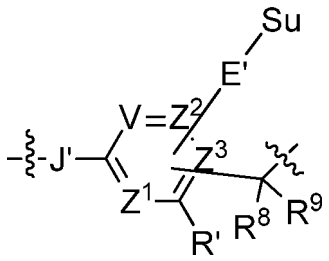
[HE] como A_O é uma Unidade de Aprimoramento de Hidrólise opcional;

W é a Unidade Clivável de Peptídeo e Y é uma Unidade Espaçadora de Autoimolação compreendida de uma porção PAB ou do tipo PAB,

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo, que resulta na clivagem da ligação W-J' no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT

quaternizada como composto de NAMPTi, ou

W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- que tem a estrutura de:



ou um sal do mesmo, em particular um sal farmaceuticamente aceitável, em que Su é uma porção de carboidrato e -E'- representa um heteroátomo opcionalmente substituído de uma ligação glicosídica clivável por uma glicosidase de modo que Su-E' seja W' e o restante da estrutura da Unidade de Glicoronídeo seja uma Unidade Espaçadora de autoimolação ligada a W';

J' é um heteroátomo selecionado independentemente opcionalmente substituído;

V, Z^1, Z^2 e Z^3 são independentemente = N- ou =C(R^{24})- em que cada R^{24} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila e C_2-C_{12} alquinila, opcionalmente substituído e halogênio, um grupo de retirada de elétrons, um grupo doador de elétrons, -E'-Su e –C (R^8)(R^9)-,

desde que um e apenas um grupo –C(R^8)(R^9)- e um e apenas um grupo –E'-Su estejam presentes,

em que um dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é –C(R^8)(R^9)- e outro dentre V, Z^1, Z^2 e Z^3 é =C(R^{24})- em que R^{24} é –E'-Su,

desde que as porções –C(R^8)(R^9)- e –E'-Su sejam orto ou para entre si;

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, ou C_1-C_{12} alquila, C_2-C_{12} alquenila ou C_2-C_{12} alquinila opcionalmente substituída ou C_6-C_{20} arila ou C_5-C_{20} heteroarila opcionalmente substituída ou

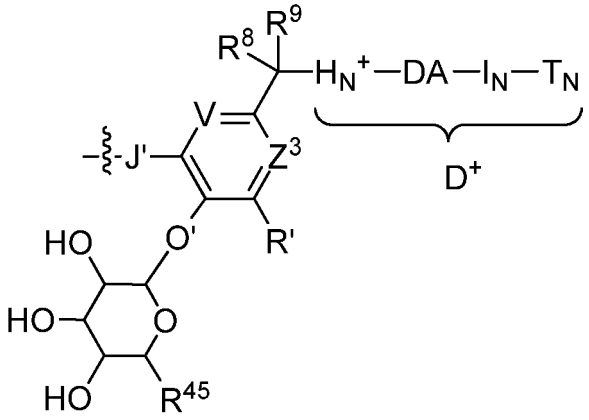
R^8 e R^9 junto do átomo de carbono ao qual os dois estão ligados definem um C_5-C_{20} carbociclo opcionalmente substituído; e

R' é hidrogênio ou -NO_2, ou outro grupo removedor de elétrons ou –OC_1-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons; e

em que a linha ondulada adjacente a J' indica o sítio de ligação covalente da unidade de glicuronídeo a A quando o subscrito a é 1 ou ao conector primário L_{SS} ou L_S indicado quando o subscrito a é 0; e a linha ondulada adjacente à porção –C(R^8)(R^9)- indica o sítio de ligação covalente da Unidade de Glicoronídeo a D^+; e

em que a ação da glicosidase na Unidade de Glicoronídeo resultante da clivagem da ligação glicosídica da mesma dentro do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de Unidade NAMPTi,

em particular, W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- para a qual –Y(W')-D^+ tem a estrutura de:



,

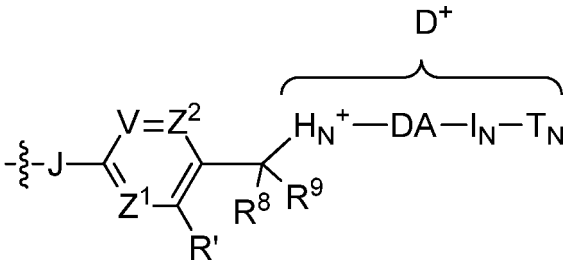
na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R' é hidrogênio ou –NO_2 ou outro grupo de retirada de elétrons; e

R^{45} é –CH_2OH ou –CO_2H,

ou

em particular, W é uma unidade clivável de peptídeos para a qual –Y-D^+ tem a estrutura de:

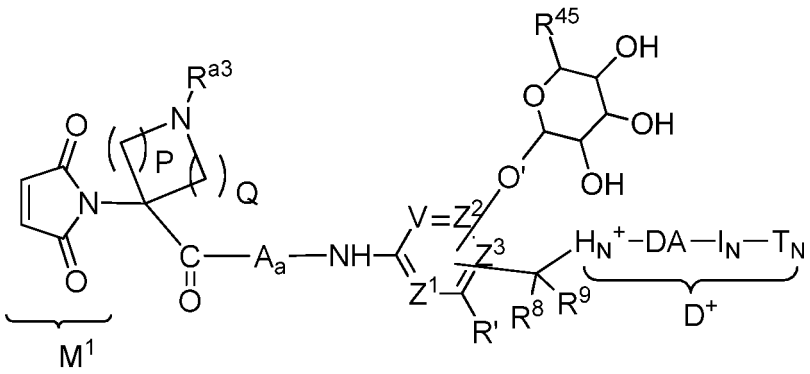


na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

J é um heteroátomo opcionalmente substituído ligado a W, conforme indicado pela linha ondulada, em que a clivagem dessa ligação dentro do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi da fórmula H_N-DA-I_N-T_N.

39. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')-, em que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, em forma de sal

farmaceuticamente aceitável, em que

o subscrito P é 1, 2, 3 ou 3;

o subscrito Q está em uma faixa de 1 a 6;

R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

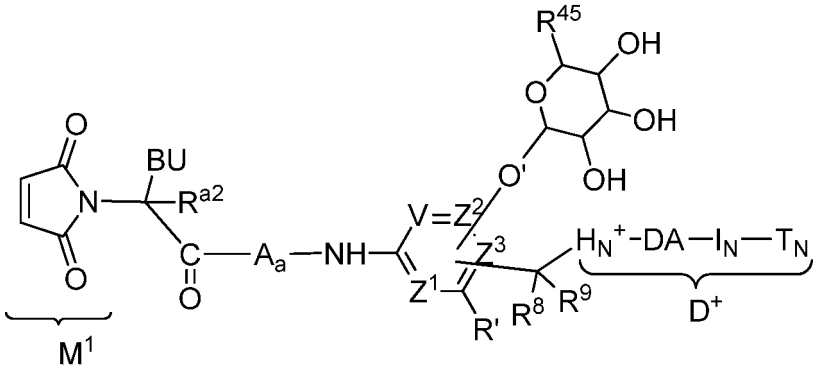
R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{1-36}$-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e

em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado, ou R^{a3} é um grupo protetor amina adequado, e

em que -O'- representa o heteroátomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

ou

em que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, particularmente, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;

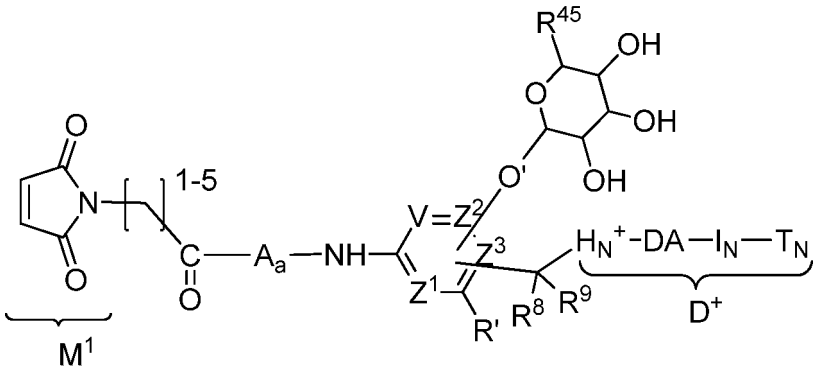
BU tem a estrutura de $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$, em que cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquila- ou (C_5-C_{10} heteroarila)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão fixados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída; R^{a3} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou R^{a3}, junto do átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, definem uma C_3-C_6 heterociclila na qual o nitrogênio básico é um átomo estrutural;

em que o grupo funcional básico da BU é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido; e

em que -O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

ou

em que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, em forma de sal

farmaceuticamente aceitável, em que

R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons;

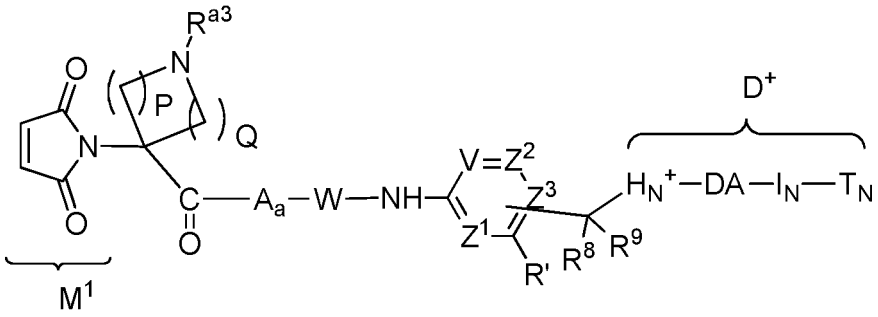
R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila; e

em que -O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

ou

em que W é uma unidade clivável de peptídeo e o composto é representada pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

o subscrito P é 1, 2, 3 ou 3;

o subscrito Q está em uma faixa de 1 a 6;

R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou $-R^{PEG1}$-O-$(CH_2CH_2O)_{1-36}$-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e

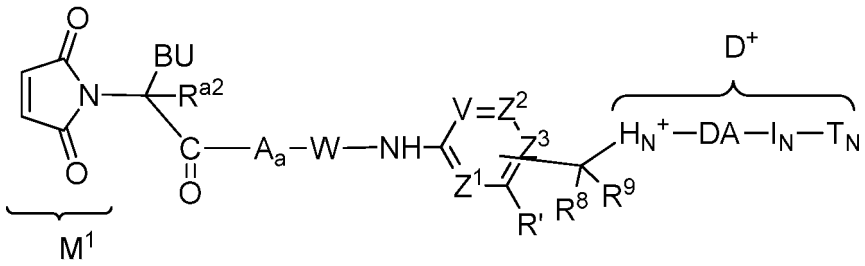
em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é

opcionalmente protonado, ou R^{a3} é um grupo protetor amina adequado, e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo cliva a ligação W-NH, em que a dita clivagem no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia da liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

ou

em que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal adequada, em que

R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila;

BU tem a estrutura de $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$, cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} aril, C_5-C_{10} heteroaril, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquila- ou (C_5-C_{10} heteroaril)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão fixados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída;

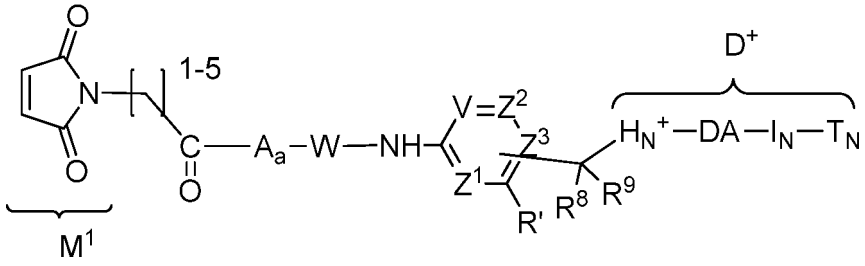
em que o grupo funcional básico da BU ligada é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico da mesma é opcionalmente protegido; e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo cliva a ligação W-NH, em que a dita clivagem no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um composto de

Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia da liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

ou

em que o composto é representado pela estrutura de:



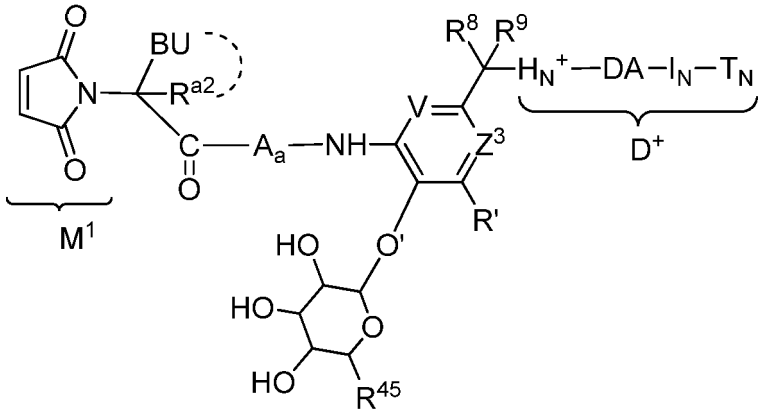
na forma de sal adequada, em que

R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila,

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo cliva a ligação W-NH, em que a dita clivagem no composto de Conector de Fármaco ou em uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia da liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

40. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')-, em que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R' é hidrogênio ou $-NO_2$ ou outro grupo de retirada de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

BU tem a estrutura de $-[C(R^{a1})(R^{a1})]-[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}-N(R^{a3})(R^{a3})$, em que cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquila- ou (C_5-C_{10} heteroarila)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão fixados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída; R^{a3} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou R^{a3}, junto do átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, definem uma C_3-C_6 heterociclila na qual o nitrogênio básico é um átomo estrutural;

R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, opcionalmente ciclizado para BU, conforme indicado pela linha pontilhada curvada, em que um dentre R^{a1} ou um dentre R^{a3} é substituído por uma ligação a um átomo de carbono de R^{a2} quando R^{a2} é C_1-C_6 alquila;

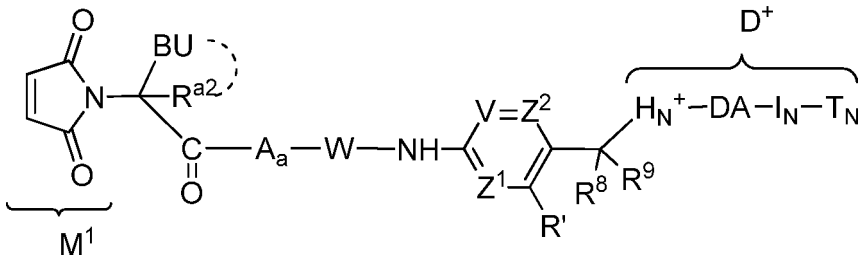
em que o grupo funcional básico da BU é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido; e

em que -O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do

composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

ou

W é uma unidade clivável de peptídeo e o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R' é hidrogênio ou $-OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$;

BU tem a estrutura de -[$C(R^{a1})(R^{a1})$]-[$C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}$-$N(R^{a3})(R^{a3})$, em que cada R^{a1} é independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila, C_6-C_{10} arila, C_5-C_{10} heteroarila, (C_6-C_{10} aril)-C_1-C_4 alquila- ou (C_5-C_{10} heteroarila)-C_1-C_4 alquila- opcionalmente substituída, ou dois R^{a1} junto do(s) carbono(s) ao(s) qual/quais estão fixados e quaisquer carbonos intervenientes definem uma C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída; R^{a3} são independentemente hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou R^{a3}, junto do átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, definem uma C_3-C_6 heterociclila na qual o nitrogênio básico é um átomo estrutural;

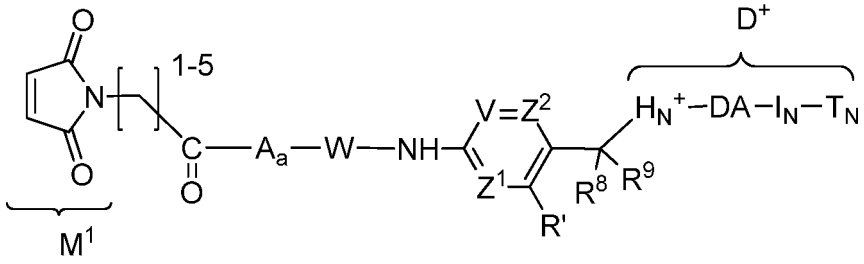
R^{a2} é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, opcionalmente ciclizado para BU, conforme indicado pela linha pontilhada curvada, em que um dentre R^{a1} ou um dentre R^{a3} é substituído por uma ligação a um átomo de carbono de R^{a2} quando R^{a2} é C_1-C_6 alquila;

em que o grupo funcional básico da BU é opcionalmente protonado ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido; e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

ou

em que o composto é representado pela estrutura de:



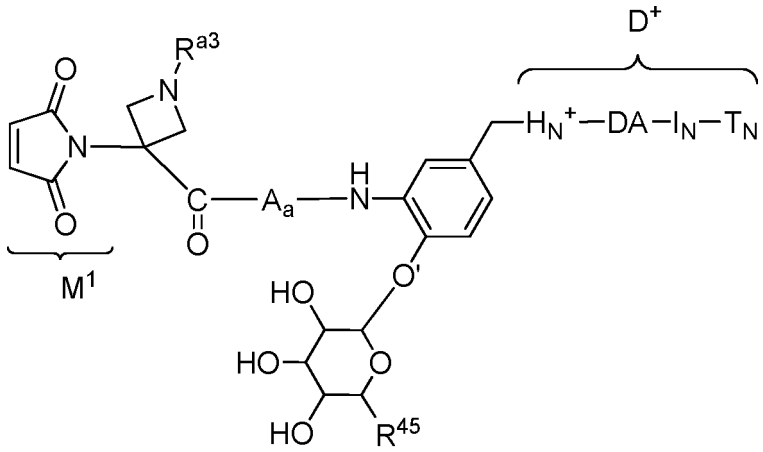
na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R' é hidrogênio ou $–OC_1$-C_6 alquila ou outro grupo doador de elétrons;

R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$,

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

em particular, W-Y é substituído por uma Unidade de Glicoronídeo de fórmula –Y(W')- e o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$;

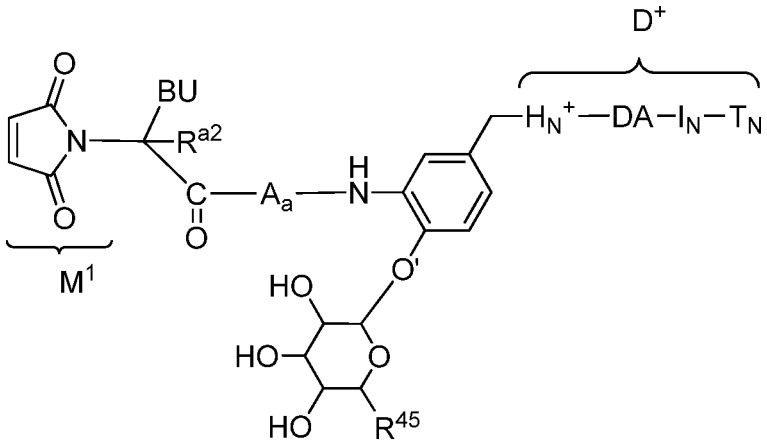
R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{1-36}$-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e

em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado, ou R^{a3} é um grupo protetor amina adequado;

-O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

ou

em que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

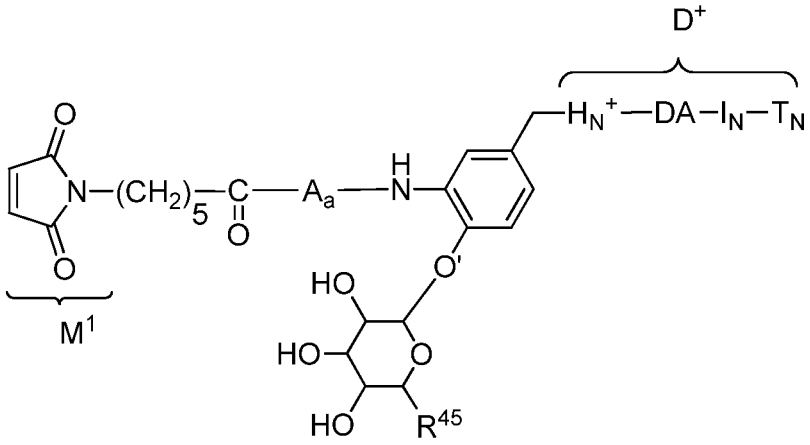
R^{45} é $–CH_2OH$ ou $–CO_2H$;

BU é $–CH_2$-NH_2, opcionalmente protonado, ou o átomo de nitrogênio básico do mesmo é opcionalmente protegido;

R^{a2} é hidrogênio; e

-O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

ou o composto é representado pela estrutura de:

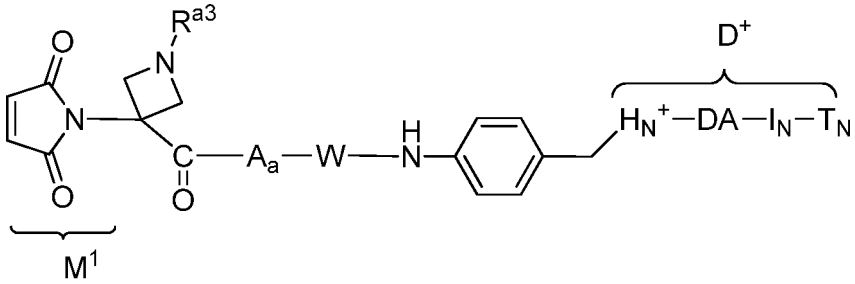


na forma de sal, em particular, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R^{45} é $-CH_2OH$ ou $-CO_2H$; e

-O'- representa o átomo de oxigênio de uma ligação O-glicosídica clivável por uma glicosidase, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi, ou

W é uma unidade clivável de peptídeo e o composto é representado pela estrutura de:



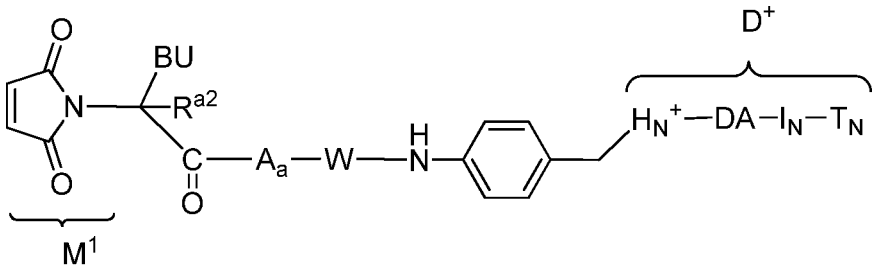
na forma de sal, em particular, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

R^{a3} é –H, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -C_1-C_4 alquileno opcionalmente substituído (C_6-C_{10} arila) ou -R^{PEG1}-O-$(CH_2CH_2O)_{1-36}$-R^{PEG2}, em que R^{PEG1} é C_1-C_4 alquileno e R^{PEG2} é –H ou C_1-C_4 alquila; e

em que o átomo de nitrogênio básico ligado a R^{a3} é opcionalmente protonado; e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

ou é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

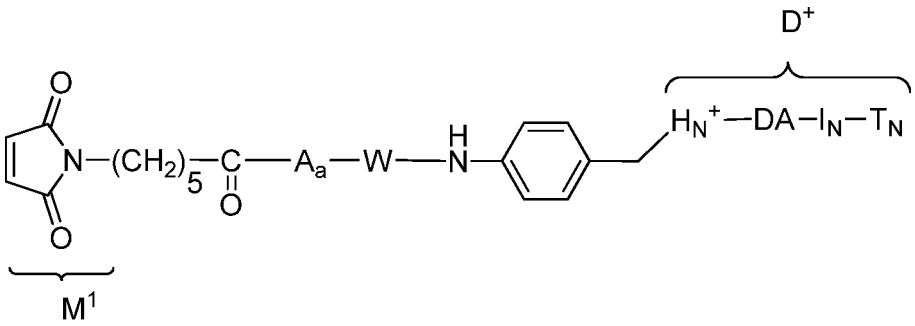
BU é $–CH_2-NH_2$, opcionalmente protonado;

R^{a2} é hidrogênio; e

em que a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco (D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

ou

o composto é representado pela estrutura de:

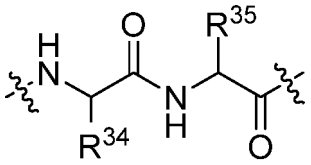


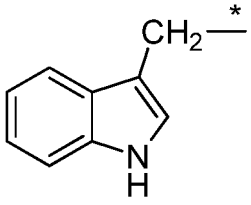
na forma de sal, em particular, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

a ação de protease na Unidade Clivável de Peptídeo tem capacidade para clivar a ligação W-NH, em que a dita clivagem dentro do composto de Conector de Fármaco ou de uma porção de conector de fármaco de um composto de Conjugado Ligante-Fármaco preparado a partir do composto de Conector de Fármaco inicia a liberação da Unidade de Fármaco

(D^+) de NAMPT quaternizada como um composto de NAMPTi,

41. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que W é uma unidade clivável de peptídeo compreendida de uma sequência de peptídeo que contém um dipeptídeo com a estrutura de:



em que R^{34} é benzila, metila, isopropila, isobutila, sec-butila, -$CH(OH)CH_3$ ou tem a estrutura de  , em que o asterisco indica o sítio da covalência

fixação à cadeia principal do dipeptídeo; e

R^{35} é metila, $–(CH_2)_4$-NH_2, -$(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, -$(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ ou -$(CH_2)_2CO_2H$; e

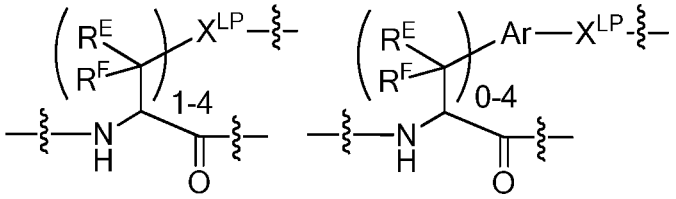
em que a linha ondulada adjacente ao átomo de carbono carbonila indica o sítio de ligação covalente a Y e a linha ondulada adjacente ao átomo de nitrogênio indica o sítio de ligação covalente do dipeptídeo ao restante da sequência de peptídeos,

em que as ditas fixações covalentes ocorrem através de ligações amida e em que o dipeptídeo fornece um sítio de reconhecimento para a clivagem de protease da ligação amida em Y para iniciar a liberação de D^+ como um composto de NAMPTi,

em particular, em que o dipeptídeo é selecionado a partir do grupo que consiste em -Phe-Lys-, -Val-Ala-, -Val-Lys-, -Ala-Lys-, -Val-Cit-, -Phe-Cit-, -Leu-Cit-, -Ile-Cit-, -Phe-Arg- e -Trp-Cit-, em que Cit é citrulina.

42. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que A ou uma subunidade da

mesma é –LP (PEG)-, em que –LP- ou uma subunidade da mesma tem a estrutura da Fórmula L^P-1 ou L^P-2:



(LP-1) (LP-2)

ou um sal da mesma, em particular, sal farmaceuticamente aceitável, em que

X^{LP} é selecionado a partir do grupo que consiste em –O-, -NR^{LP}-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -C(=O)-, -C(=O)N(R^{LP})-, -N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-, -N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})- e C_3-C_8 e C_3-C_8 heterociclo;

em que cada R^{LP} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, ou dois dos R^{LP} junto dos átomos de carbono aos quais estão fixados e seus átomos intervenientes definem um C_5-C_6 heterociclo e qualquer R^{LP} restante é conforme definido anteriormente;

Ar é um C_6-C_{10} arileno ou um C_5-C_{10} heteroarileno opcionalmente substituído;

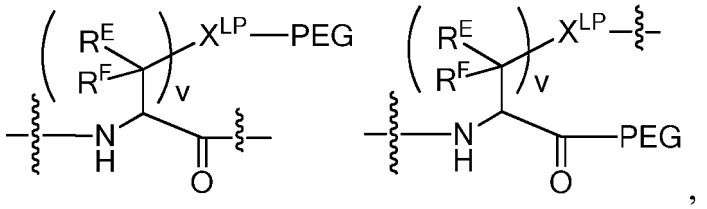
cada R^E e R^F é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -H, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_6 alquileno opcionalmente substituído, C_6-C_{10} arileno opcionalmente substituído e C_5-C_{10} heteroarileno opcionalmente substituído,

ou R^E e R^F, junto do átomo de carbono ao qual os dois estão fixados, definem um C_3-C_6 espiro-carbociclo opcionalmente substituído, ou R^E e R^F desses átomos de carbono adjacentes junto desses átomos e de quaisquer átomos de carbono intervenientes definem um C_5-C_6 carbociclo opcionalmente substituído por qualquer R^E e R^F restante, conforme definido anteriormente; e

em que uma das linhas onduladas indica o sítio de ligação

covalente de uma Unidade de PEG e as outras linhas onduladas indicam a ligação covalente da fórmula L^P-1 ou fórmula L^P-2 dentro da estrutura que representa a composição de Conjugado Ligante-Fármaco.

ou em que -LP(PEG)- tem a estrutura da Fórmula L^P-3 ou Fórmula L^P-4:



(LP-3) (LP-4)

ou um sal do mesmo, em particular, um sal farmaceuticamente aceitável, em que

o subscrito v é um número inteiro de 1 a 4.

X^{LP} é selecionado a partir do grupo que consiste em –O-, -NR^{LP}-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -C(=O)-, -C(=O)N(R^{LP})-, -N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-, -N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})- e C_3-C_8 e C_3-C_8 heterociclo;

em que cada R^{LP} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, ou dois dos R^{LP} junto dos átomos de carbono aos quais estão fixados e seus átomos intervenientes definem um C_5-C_6 heterociclo e qualquer R^{LP} restante é conforme definido anteriormente;

Ar é um C_6-C_{10} arileno ou um C_5-C_{10} heteroarileno opcionalmente substituído;

cada R^E e R^F é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -H, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, C_2-C_6 alquileno opcionalmente substituído, C_6-C_{10} arileno opcionalmente substituído e C_5-C_{10} heteroarileno opcionalmente substituído,

ou R^E e R^F, junto do átomo de carbono ao qual os dois estão fixados, definem um C_3-C_6 espiro-carbociclo opcionalmente substituído, ou R^E e R^F a partir de átomos de carbono adjacentes junto desses átomos e de

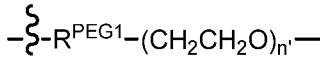
quaisquer átomos de carbono intervenientes definem um C_5-C_6 carbociclo opcionalmente substituído por qualquer R^E e R^F restante, conforme definido anteriormente; ou

em que a cadeia lateral de -[$C(R^E)(R^F)$]v-X^{LP}- é fornecida por uma cadeia lateral de aminoácido natural ou não natural; e

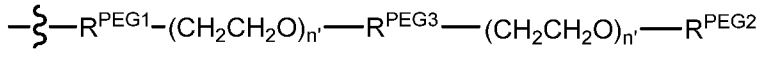
em que uma das linhas onduladas indica o sítio de ligação covalente de uma Unidade de PEG e as outras linhas onduladas indicam a ligação covalente da fórmula L^P-1 ou fórmula L^P-2 dentro da estrutura que representa a composição de Conjugado Ligante-Fármaco.

em particular, em qualquer uma das fórmulas acima, R^E e R^F são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em -H e -C_1-C_4 alquila e X^{LP} é selecionado a partir do grupo que consiste em –O-, -NH, -S- e -C(=O)-;

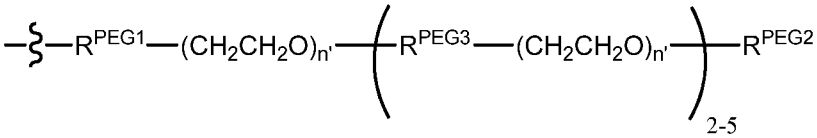
e em L^P-3 ou L^P-4, o PEG tem a estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em:



,



, e



em que a linha ondulada indica o sítio de ligação a X^{LP} da Unidade Conectora Paralela (LP);

o subscrito n' está independentemente em uma faixa de 1 a 72;

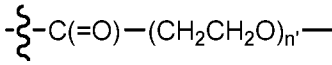
R^{PEG1} é uma Unidade de Fixação a PEG opcional;

R^{PEG2} é uma Unidade de Capeamento de PEG; e

RPEG3 é uma Unidade de Acoplamento a PEG,

ou

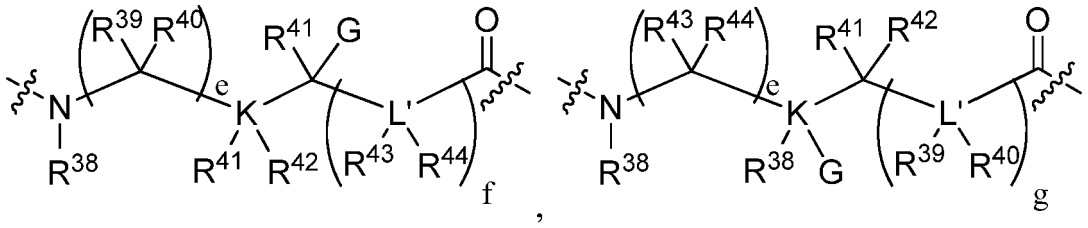
X^{LP}-PEG tem a estrutura de:



,

em que o subscrito n' é 8, 12 ou 24 e R^{PEG2} é H ou $-CH_3$,

ou A ou uma subunidade da mesma tem a estrutura da fórmula (3) ou da fórmula (4):



(3) (4)

em que as linhas onduladas indicaram fixação covalente dentro da estrutura da composição;

em que K e L' são independentemente C, N, O ou S, desde que, quando K ou L' for O ou S, R^{41} e R^{42} a K ou R^{43} e R^{44} a L' estejam ausentes e quando K ou L' forem N, um dentre R^{41}, R^{42} a K ou um dentre R^{42}, R^{43} a L' estejam ausentes e desde que dois L' adjacentes não sejam selecionados independentemente como N, O ou S;

em que os subscritos e e f são números inteiros selecionados independentemente que estão em uma faixa de 0 a 12, e o subscrito g é um número inteiro que está em uma faixa de 1 a 12;

em que G é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, -OH, -ORPR, $-CO_2H$, CO_2RPR, em que R^{PR} é um protetor adequado, ou

G é $-N(R^{PR})(R^{PR})$, em que R^{PR} são independentemente um grupo protetor ou R^{PR} juntos formam um grupo protetor adequado, ou

G é $-N(R^{45})(R^{46})$, em que um dentre R^{45}, R^{46} é hidrogênio ou R^{PR}, em que R^{PR} é um grupo protetor adequado, e o outro é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

em que R38 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída;

R^{39}-R^{44} são selecionados independentemente a partir do grupo

que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída, ou

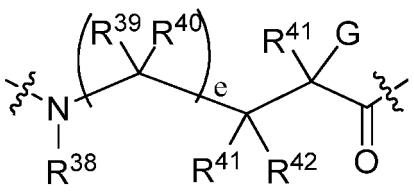
R^{39}, R^{40} junto do átomo de carbono ao qual os dois estão conectados, ou R^{41}, R^{42} junto do K ao qual ambos estão conectados quando K é um átomo de carbono, definem um C_3-C_6 carbociclo e R^{41}-R^{44} são conforme descrito no presente documento,

ou R^{43}, R^{44}, junto de L', ao qual ambos estão fixados quando L' é um átomo de carbono, definem um C_3-C_6 carbociclo e R^{39}-R^{42} são conforme descrito no presente documento,

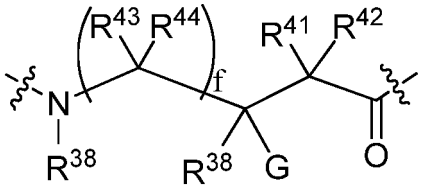
ou R^{40} e R^{41} ou R^{40} e R^{43} ou R^{41} e R^{43}, junto do átomo ou heteroátomo de carbono ao qual os dois estão fixados e os átomos que intervêm entre esses átomos de carbono e/ou heteroátomos definem um C_5-C_6 carbociclo ou um C_5-C_6 heterociclo e R^{39}, R^{44} e o restante dentre R^{40} a R^{43} são conforme descrito no presente documento,

desde que, quando K for O ou S, R^{41} e R^{42} estarão ausentes, e quando K for N, um dentre R^{41}, R^{42} estarão ausentes, e quando L' for O ou S, R^{43} e R^{44} estarão ausentes, e quando L' for N, um dentre R^{43}, R^{44} estará ausente,

em particular que tem a fórmula de:



(3a),

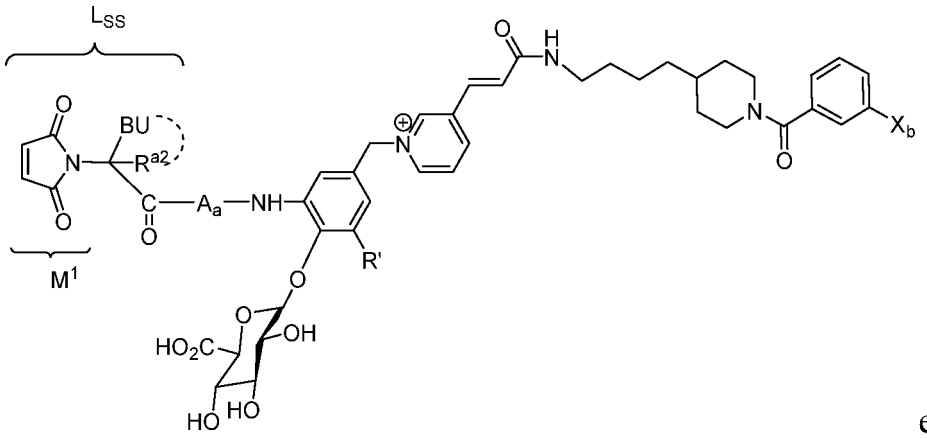


(4a),

em que os subscritos e e f são independentemente 0 ou 1,

ou A, ou uma subunidade da mesma, é um alfa-amino, beta-amino ou outro resíduo ácido que contém amina.

43. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a composição é representada pela estrutura de:



e/ou

na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido;

BU é uma Unidade Básica acíclica, de modo que a linha da curva pontilhada esteja ausente e R^{a2} é hidrogênio, ou

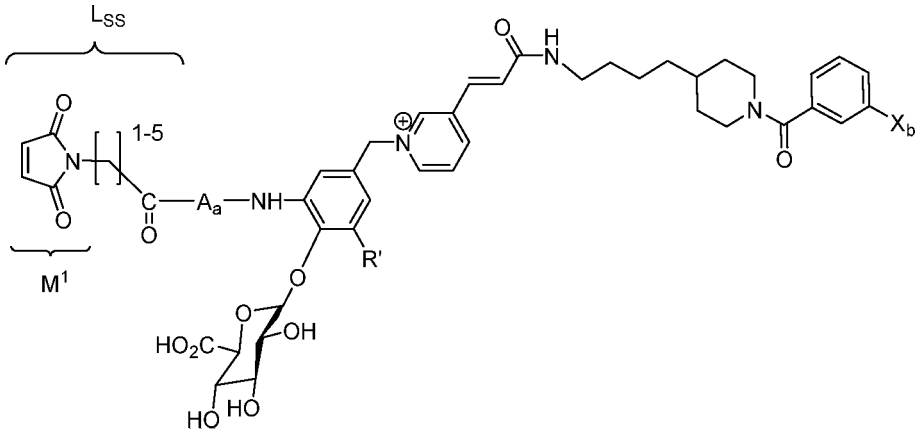
BU junto de R^{a2} como C_1-C_6 alquila e o átomo de carbono ao qual os dois estão fixados definem uma Unidade Básica cíclica para que a linha pontilhada curvada esteja presente; e

R' é hidrogênio ou $–NO_2$; e

X^b é –H, -OH ou $–NH_2$.

ou

em que o composto é representado pela(s) estrutura(s) de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

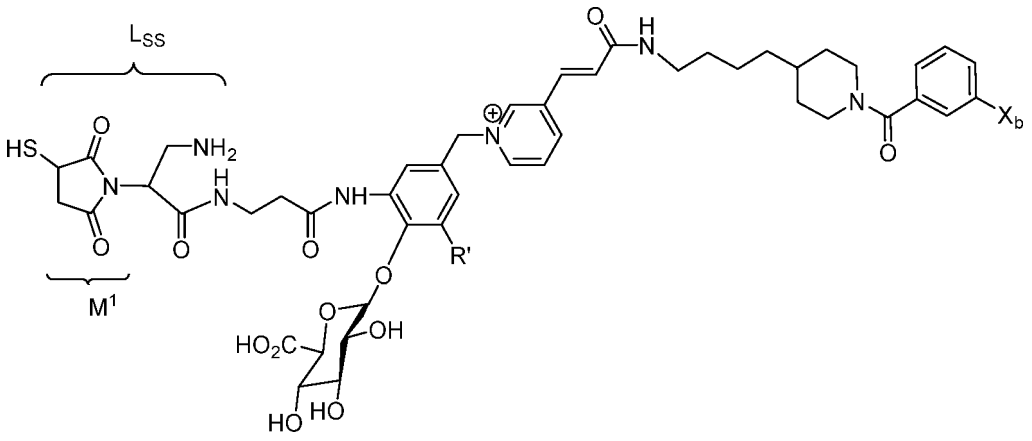
o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido;

R' é hidrogênio ou $-NO_2$; e

X^b é –H, -OH ou $-NH_2$,

em particular

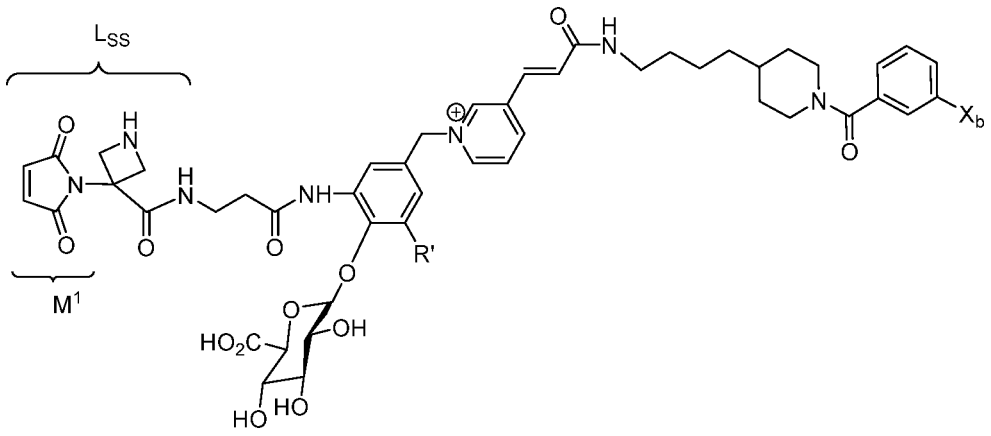
em que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável,

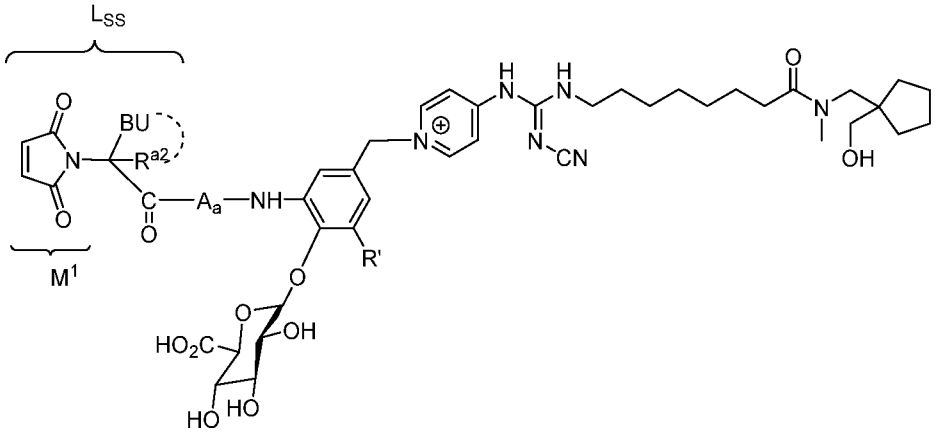
ou em particular,

em que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável,

44. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 27, sendo que o composto é caracterizado pelo fato de que é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido;

BU é uma Unidade Básica acíclica, de modo que a linha da curva pontilhada esteja ausente e R^{a2} é hidrogênio, ou

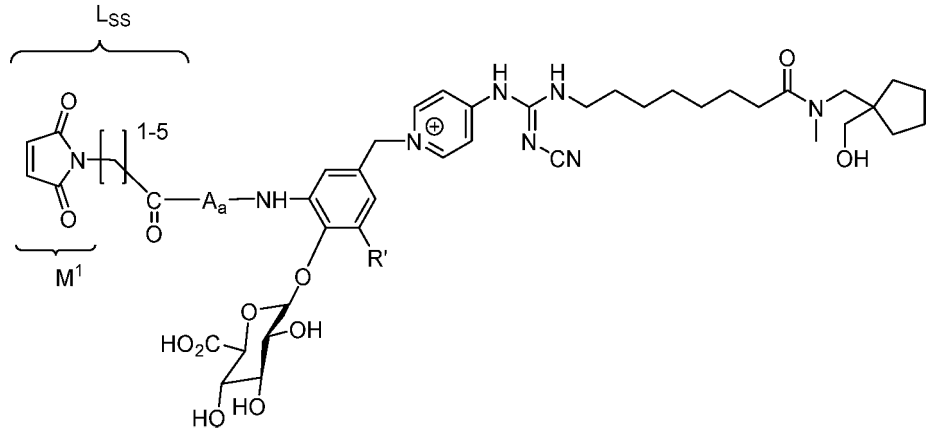
BU junto de R^{a2} como C_1-C_6 alquila e o átomo de carbono ao qual os dois estão fixados definem uma Unidade Básica cíclica para que a linha pontilhada curvada esteja presente; e

R' é hidrogênio ou $–NO_2$; e

X^b é –H, -OH ou $–NH_2$,

ou

em que a composição é representada pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em que

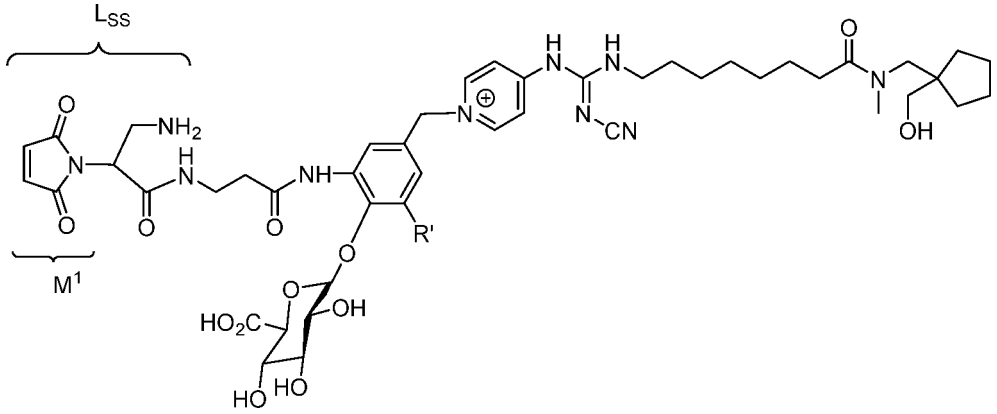
o subscrito a é 1 e A é um resíduo de aminoácido; e

R' é hidrogênio ou $-NO_2$; e

X^b é –H, -OH ou $-NH_2$,

em particular

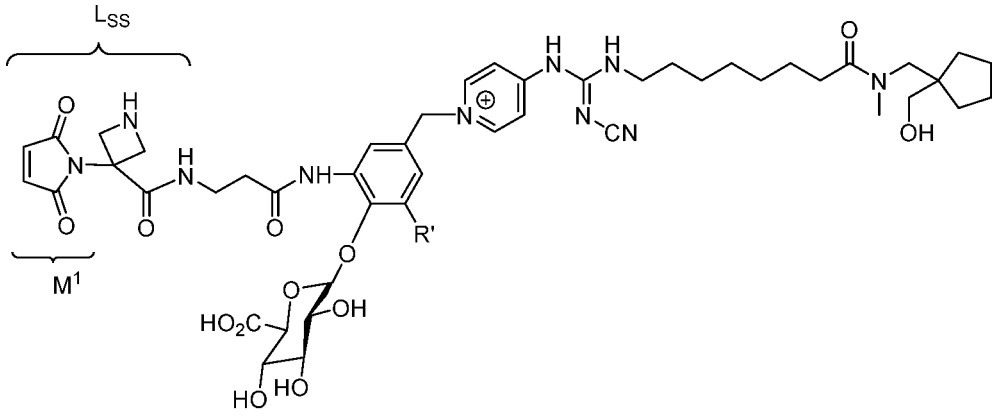
em que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável,

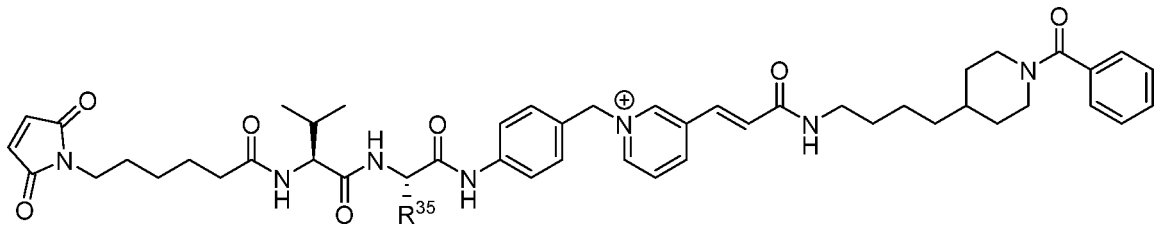
ou em particular

em que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável,

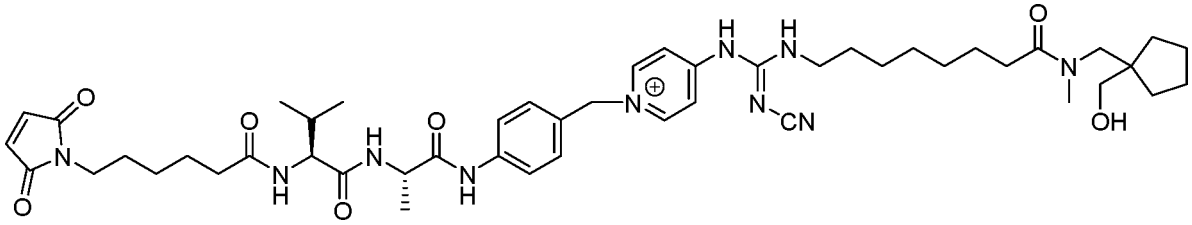
45. Composto de Conector de Fármaco de acordo com a reivindicação 27, sendo que o composto é caracterizado pelo fato de que é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável,

ou

em que o composto é representado pela estrutura de:



na forma de sal, em particular, na forma de sal farmaceuticamente aceitável.

RESUMO

COMPOSIÇÃO DE CONJUGADO LIGANTE-FÁRMACO, FORMULAÇÃO, MÉTODO PARA INIBIR A MULTIPLICAÇÃO DE UMA CÉLULA TUMORAL OU CÉLULA CANCEROSA OU CAUSAR APOPTOSE EM UMA CÉLULA TUMORAL OU CANCEROSA, E, COMPOSTO DE CONECTOR DE FÁRMACO

São descritos compostos e composições em que uma Unidade de Fármaco NAMPT é conjugada a uma Unidade de Ligante de direcionamento através de quaternização por uma Unidade de Conector a partir da qual um composto inibidor de NAMPT ou derivado da mesma é liberado no sítio de ação direcionado. São divulgados, também, métodos para o tratamento de doenças caracterizadas pelas células anormais direcionadas, tais como as de câncer ou de uma doença autoimune, com o uso dos compostos e composições da invenção.