



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015014669-4 B1

(22) Data do Depósito: 20/12/2013

(45) Data de Concessão: 26/09/2023

(54) Título: COMPOSTOS PIRROLOBENZODIAZEPINAS, CONJUGADOS COMPREENDENDO OS MESMOS E USO DESTES PARA TRATAR UMA DOENÇA PROLIFERATIVA

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 47/00; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 21/12/2012 US 61/740,592.

(73) Titular(es): MEDIMMUNE LIMITED.

(72) Inventor(es): PHILIP WILSON HOWARD.

(86) Pedido PCT: PCT EP2013077705 de 20/12/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/096368 de 26/06/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/06/2015

(57) Resumo: PIRROLOBENZODIAZEPINAS E CONJUGADOS DAS MESMAS. Um composto com a fórmula I: e sais e solvatos do mesmo, em que: quando houver uma ligação dupla presente entre C2 e C3, R2 é selecionado dentre o grupo que consiste de: (ia) grupo arila C5-10, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo compreendendo: halo, nitro, ciano, éter, alquila C1-7, heterociclila C3-7 e bis-oxi-C1-3 alquilenos; (ib) alquila C1-5 alifática saturada; (ic) cicloalquila C3-6 saturada; (id) , em que cada um dentre R11, R12 e R13 é independente-mente selecionado dentre H, alquila C1-3 saturada, alquênila C2-3, alquinila C2-3 e ciclopropil, onde o número total de átomos de carbono no grupo R2 não é maior do que 5; (ie) , em que um dentre R15a e R15b é H e o outro é selecionado dentre: fenila, fenila esta que é opcionalmente substituída por um grupo selecionado dentre halo, metila, metóxi, piridil; e tiofenila; e (if), onde R14 é selecionado dentre: H; alquila C1-3 saturada; alquênila C2-3; alquinila C2-3; ciclopropil; fenila, fenila esta que é opcionalmente substituída por um grupo selecionado dentre halo, metila, metóxi; piridil; e tiofenila; quando houver uma ligação simples presente entre C2 e C3, R2 e (...).

“COMPOSTOS PIRROLOBENZODIAZEPINAS, CONJUGADOS COMPREENDENDO OS MESMOS E USO DESTES PARA TRATAR UMA DOENÇA PROLIFERATIVA”

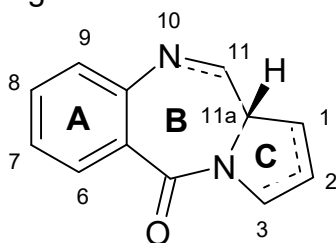
[001]A presente invenção refere-se a pirrolobenzodiazepinas (PBDs), e à inclusão das mesmas em conjugados selecionados. As PBDs da presente invenção estão em um dímero misto, onde uma porção PBD compreende uma imina contendo um grupo N10 lábil para ligação com um agente de ligação celular e a outra porção compreende ou uma amina ou um grupo amido.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Pirrolobenzodiazepinas

[002]Algumas pirrolobenzodiazepinas (PBDs) possuem a capacidade de reconhecer e se ligar a sequências específicas do DNA; a sequência preferida é PuGPu. O primeiro antibiótico antitumoral à base de PBD, antramicina, foi descoberto em 1965 (Leimgruber, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5793-5795 (1965); Leimgruber, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5791-5793 (1965)). Desde então, relatou-se uma série de PBDs de ocorrência natural, e mais de 10 vias sintéticas foram desenvolvidas para uma variedade de análogos (Thurston, *et al.*, *Chem. Rev.* 1994, 433-465 (1994)). Membros da família incluem abeimicina (*abbeymycin*) (Hochlowski, *et al.*, *J. Antibiotics*, 40, 145-148 (1987)), chicamicina (*chicamycin*) (Konishi, *et al.*, *J. Antibiotics*, 37, 200-206 (1984)), DC-81 (Japanese Patent 58-180 487; Thurston, *et al.*, *Chem. Brit.*, 26, 767-772 (1990); Bose, *et al.*, *Tetrahedron*, 48, 751-758 (1992)), mazetramicina (Kuminoto, *et al.*, *J. Antibiotics*, 33, 665-667 (1980)), neotramicinas A e B (Takeuchi, *et al.*, *J. Antibiotics*, 29, 93-96 (1976)), porotramicina (Tsunakawa, *et al.*, *J. Antibiotics*, 41, 1366-1373 (1988)), protracarcina (Shimizu, *et al.*, *J. Antibiotics*, 29, 2492-2503 (1982); Langley and Thurston, *J. Org. Chem.*, 52, 91-97 (1987)), sibanomomicina (DC-102)(Hara, *et al.*, *J. Antibiotics*, 41, 702-704 (1988); Itoh, *et al.*, *J. Antibiotics*, 41, 1281-1284 (1988)), sibiromicina (Leber, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 2992-2993 (1988)) e

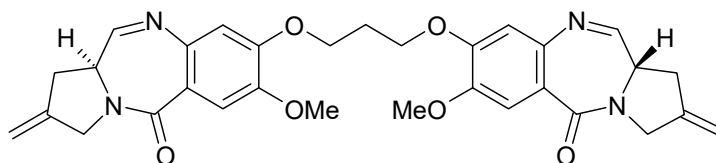
tomamicina (Arima, *et al.*, *J. Antibiotics*, 25, 437-444 (1972)). As PBDs possuem a estrutura geral:



[003]Elas diferem no número, tipo e posição dos substituintes, tanto em seus anéis A aromáticos quanto em seus anéis C pirrol, e no grau de saturação do anel C. No anel B, há uma imina ($N=C$), uma carbinolamina ($NH-CH(OH)$), ou um éter metílico de carbinolamina ($NH-CH(OMe)$) na posição N10-C11, que é o centro eletrofílico responsável pela alquilação do DNA. Todos os produtos naturais conhecidos possuem uma configuração (S) na posição C11a quiral que confere aos mesmos uma torção para a direita quando vistos do anel C para o anel A. Isso confere aos mesmos a forma tridimensional apropriada para isohelicidade com o sulco menor do DNA de forma B, levando a um encaixe firme no sítio de ligação (Kohn, em *Antibiotics III*. Springer-Verlag, New York, pp. 3-11 (1975); Hurley and Needham-VanDevanter, *Acc. Chem. Res.*, 19, 230-237 (1986)). Sua capacidade de formar um aduto no sulco menor permite que eles interfiram no processamento do DNA, daí seu emprego como agentes antitumorais.

[004]Foi revelado anteriormente que a atividade biológica dessas moléculas pode ser potencializada unindo-se duas unidades de PBD uma à outra através de suas funcionalidades C8/C'-hidroxila por meio de um peptídeo conector de alquilenos flexível (Bose, D.S., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 4939-4941 (1992); Thurston, D.E., *et al.*, *J. Org. Chem.*, 61, 8141-8147 (1996)). Imagina-se que os dímeros PBD formem lesões no DNA seletivas por sequência, tal como a ligação cruzada entre fitas 5'-Pu-GATC-Py-3' palindrômica (Smellie, M., *et al.*, *Biochemistry*, 42, 8232-8239 (2003); Martin, C., *et al.*, *Biochemistry*, 44, 4135-4147), a qual se imagina ser a principal responsável por sua atividade biológica. Um exemplo de um dímero PBD, SG2000 (SJG-

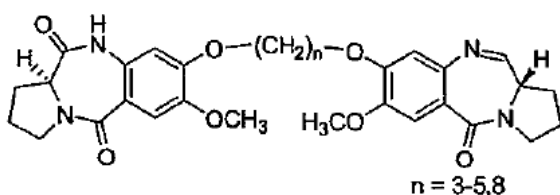
136):



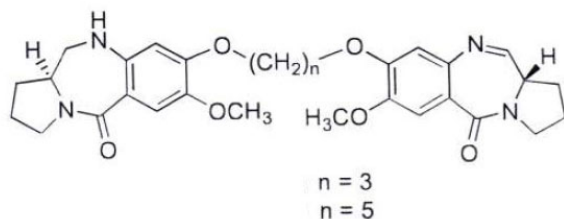
[005]recentemente entrou em estudos clínicos de Fase II na área de oncologia (Gregson, S., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 44, 737-748 (2001); Alley, M.C., *et al.*, *Cancer Research*, 64, 6700-6706 (2004); Hartley, J.A., *et al.*, *Cancer Research*, 64, 6693-6699 (2004)).

[006]A Patente WO 2011/130598 revela conjugados, e em particular, conjugados de anticorpo compreendendo dímeros PBD conectados através da posição N10 em uma porção PBD por meio de um peptídeo conector a um agente de ligação celular. O pedido Internacional Co-pendente PCT/US2012/59864, depositado em 12 de outubro de 2012, revela dímeros PBD conectados através da posição N10 em uma porção PBD por meio de um peptídeo conector contendo enxofre a um agente de ligação celular.

[007]Em 2002, Kamal descreveu a síntese e avaliação de dímeros PBD contendo uma ligação imina em uma PBD e um grupo amida na outra PBD (Kamal, A, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2002, 4679-4688), tal como:



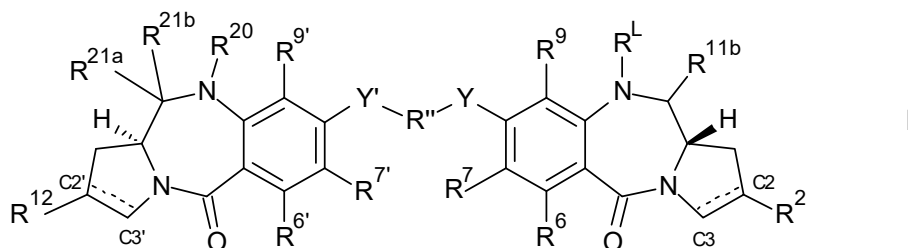
[008]Em 2004, ele descreveu a síntese e avaliação de dímeros PBD contendo uma ligação imina em uma PBD e uma ligação amina na outra PBD (Kamal, A, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 12 (2004) 5427-5436), tal como:



[009]Esses compostos são incapazes de reticular o DNA, mas demonstraram possuir alguma citotoxicidade.

REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

[010]Um primeiro aspecto da presente invenção compreende um composto com a fórmula I:



[011]e sais e solvatos do mesmo, em que:

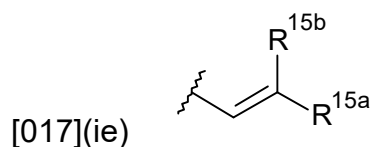
[012]quando houver uma ligação dupla presente entre C2 e C3, R² é selecionado dentre o grupo que consiste de:

[013](ia) grupo arila C₅₋₁₀, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo compreendendo: halo, nitro, ciano, carbóxi, éster, alquila C₁₋₇, heterociclila C₃₋₇ e bis-oxi-C₁₋₃ alquilenos;

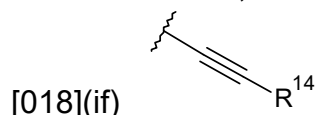
[014](ib) alquila C₁₋₅ alifática saturada;

[015](ic) cicloalquila C₃₋₆ saturada;

[016](id) , em que cada um dentre R¹¹, R¹² e R¹³ é independentemente selecionado dentre H, alquila C₁₋₃ saturada, alquenila C₂₋₃, alquinila C₂₋₃ e ciclopropil, onde o número total de átomos de carbono no grupo R² não é maior do que 5;

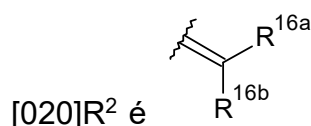


, em que um dentre R^{15a} e R^{15b} é H e o outro é selecionado dentre: fenila, fenila esta que é opcionalmente substituída por um grupo selecionado dentre halo, metila, metóxi, piridil; e tiofenila; e



, onde R^{14} é selecionado dentre: H; alquila C_{1-3} saturada; alquenila C_{2-3} ; alquinila C_{2-3} ; ciclopropil; fenila, fenila esta que é opcionalmente substituída por um grupo selecionado dentre halo, metila, metóxi; piridil; e tiofenila;

[019]quando houver uma ligação simples presente entre C2 e C3,



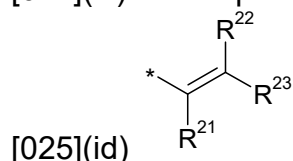
, onde R^{16a} e R^{16b} são independentemente selecionados dentre H, F, alquila C_{1-4} saturada, alquenila C_{2-3} , grupos alquila e alquenila estes que são opcionalmente substituídos por um grupo selecionado dentre alquil amido C_{1-4} e éster alquílico C_{1-4} ; ou, quando um dentre R^{16a} e R^{16b} for H, o outro é selecionado dentre nitrilo e um éster alquílico C_{1-4} ;

[021]quando houver uma ligação dupla presente entre C2' e C3', R^{12} é selecionado dentre o grupo que consiste de:

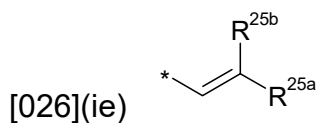
[022](ia) grupo arila C_{5-10} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo compreendendo: halo, nitro, ciano, carbóxi, éster, alquila C_{1-7} , heterociclila C_{3-7} e bis-oxi- C_{1-3} alquilenos;

[023](ib) alquila C_{1-5} alifática saturada;

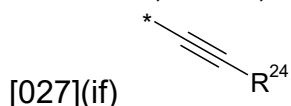
[024](ic) cicloalquila C_{3-6} saturada;



, em que cada um dentre R^{21} , R^{22} e R^{23} é independentemente selecionado dentre H, alquila C_{1-3} saturada, alquenila C_{2-3} , alquinila C_{2-3} e ciclopropil, onde o número total de átomos de carbono no grupo R^{12} não é maior do que 5;

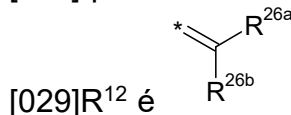


nado dentre: fenila, fenila esta que é opcionalmente substituída por um grupo selecionado dentre halo, metila, metóxi, piridil; e tiofenila; e



alquenila C_{2-3} ; alquinila C_{2-3} ; ciclopropil; fenila, fenila esta que é opcionalmente substituída por um grupo selecionado dentre halo, metila, metóxi; piridil; e tiofenila;

[028]quando houver uma ligação simples presente entre $C2'$ e $C3'$,



dentre H, F, alquila C_{1-4} saturada, alquenila C_{2-3} , grupos alquila e alquenila estes que são opcionalmente substituídos por um grupo selecionado dentre alquil amido C_{1-4} e éster alquílico C_{1-4} ; ou, quando um dentre R^{26a} e R^{26b} for H, o outro é selecionado dentre nitrilo e um éster alquílico C_{1-4} ;

[030] R^6 e R^9 são selecionados independentemente dentre H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', nitro, Me_3Sn e halo;

[031]em que R e R' são selecionados independentemente dentre grupos alquila C_{1-12} opcionalmente substituída, heterociclila C_{3-20} e arila C_{5-20} ;

[032] R^7 é selecionado dentre H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRRR', nitro, Me_3Sn e halo;

[033] R'' é um grupo alquilenos C_{3-12} , cadeia esta que pode ser interrompida por um ou mais heteroátomos, por exemplo, O, S, NR^{N2} (onde R^{N2} é H ou alquila C_{1-4}), e/ou anéis aromáticos, por exemplo, benzeno ou piridina;

[034]Y e Y' são selecionados dentre O, S ou NH;

[035] $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$ são selecionados dentre os mesmos grupos que R^6 , R^7 e R^9 , respectivamente;

[036] R^{20} é H ou Me e tanto R^{21a} quanto R^{21b} são H ou juntos formam $=O$;

[037] R^L é um peptídeo conector para conexão com um agente de ligação celular;

[038] R^{11b} é selecionado dentre OH, OR^A , onde R^A é alquila C_{1-4} e SO_zM , onde z é 2 ou 3 e M é um cátion monovalente farmacologicamente aceitável.

[039]Um segundo aspecto da presente invenção proporciona o uso de um composto do primeiro aspecto da invenção na fabricação de um medicamento para tratamento de uma doença proliferativa. O segundo aspecto também proporciona um composto do primeiro aspecto da invenção para uso no tratamento de uma doença proliferativa.

[040]Qualquer indivíduo com conhecimento geral no assunto estará prontamente apto a determinar se um composto candidato trata ou não uma condição proliferativa para qualquer tipo de célula em particular. Por exemplo, ensaios que podem ser convenientemente usados para avaliar a atividade oferecida por um composto particular são descritos nos exemplos abaixo.

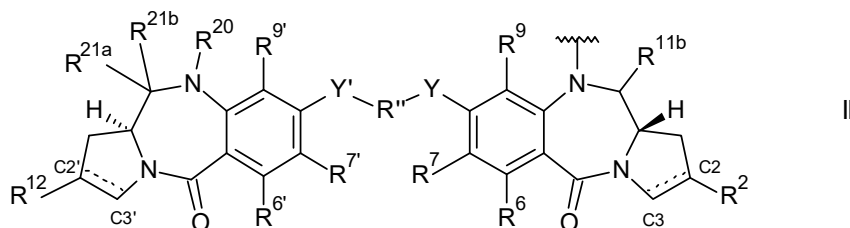
[041]Um terceiro aspecto da presente invenção proporciona um método de produção de um composto do primeiro aspecto da invenção, compreendendo pelo menos uma das etapas de método apresentadas abaixo.

[042]Em um quarto aspecto, a presente invenção refere-se a conjugados compreendendo dímeros de PBDs ligados a um agente de direcionamento, em que o dímero PBD é um derivado da fórmula I, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo (*supra*).

[043]Em algumas concretizações, os conjugados com a seguinte fórmula IV:

[044] $L - (R^{L'}-D)_p$ (IV)

[045]Ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato dos mesmos, em que L é uma unidade de Ligante (isto é, um agente de direcionamento), $R^{L'}$ é uma unidade de Peptídeo Conector e D é uma unidade de Fármaco que é um dímero PBD da fórmula, exceto que $R^{L'}$ substitui R^L . Assim, D é da fórmula II:

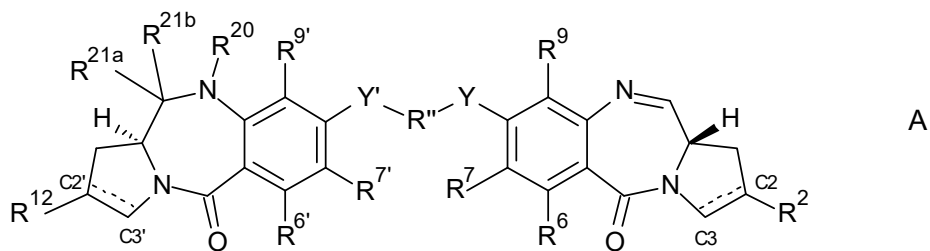


[046]onde a linha ondulada indicada o ponto de conexão de $R^{L'}$.

[047]O símbolo subscrito p na fórmula IV é um número inteiro de 1 a 20. Por conseguinte, os conjugados compreendem uma unidade de Ligante ligada de forma covalente a pelo menos uma unidade de Fármaco por uma unidade de Peptídeo Conector. A unidade de Ligante, descrita em mais detalhes abaixo, é um agente de direcionamento que se liga a uma porção alvo. A unidade de Ligante pode, por exemplo, se ligar especificamente a um componente de célula (um Agente de Ligação Celular) ou a outras moléculas alvo de interesse. Por conseguinte, a presente invenção também proporciona métodos para o tratamento, por exemplo, de vários cânceres e doenças autoimunes. Esses métodos abrangem o uso dos Conjugados, em que a unidade de Ligante é um agente de direcionamento que se liga especificamente a uma molécula alvo. A unidade de Ligante pode ser, por exemplo, uma proteína, polipeptídeo ou peptídeo, tal como um anticorpo, um fragmento de ligação a antígeno de um anticorpo, ou outro agente de ligação, tal como uma proteína de fusão Fc.

[048]O carregamento de fármaco é representado por p, o número de moléculas de fármaco por unidade de Ligante (por exemplo, um anticorpo). O carregamento de fármaco pode variar de 1 a 20 unidades de fármaco (D) por unidade de Ligante (por exemplo, Ab ou mAb). Para composições, p representa o carregamento de fármaco médio dos Conjugados na composição, e p varia de 1 a 20.

[049]Um aspecto adicional da invenção proporciona compostos com a fórmula A:



[050] e sais e solvatos dos mesmos, em que todos os substituintes são como definido acima.

Definições

Cátions farmacologicamente aceitáveis

[051] Exemplos de cátions monovalente e bivalentes farmacologicamente aceitáveis são discutidos em Berge, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977), que é incorporado aqui por referência.

[052] O cátion farmacologicamente aceitável por ser inorgânico ou orgânico.

[053] Exemplos de cátions inorgânicos monovalentes farmacologicamente aceitáveis incluem, sem a isto se limitar, íons de metais alcalinos, tais como Na^+ e K^+ . Exemplos de cátions inorgânicos bivalentes farmacologicamente aceitáveis incluem, sem a isto se limitar, cátions alcalino-terrosos, tais como Ca^{2+} e Mg^{2+} . Exemplos de cátions orgânicos farmacologicamente aceitáveis incluem, sem a isto se limitar, íon amônio (isto é, NH_4^+) e íons amônio substituídos (por exemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Exemplos de alguns íons amônio substituídos adequados incluem os que são derivados de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina e trometamina, assim como aminoácidos, tal como lisina e arginina. Um exemplo de um íon de amônio quaternário comum é o $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Substituintes

[054] A expressão “opcionalmente substituído”, conforme usada aqui, refere-se a um grupo pai que pode não ser substituído ou que pode ser substituído.

[055] Salvo indicação em contrário, o termo “substituído”, como usado aqui,

refere-se a um grupo pai que carrega um ou mais substituintes. O termo “substituinte” é usado aqui no sentido convencional e se refere a uma porção química que é conectada de forma covalente, ou, se apropriado, fusionado a um grupo pai. Uma grande variedade de substituintes é bem conhecida, e métodos para sua formação e introdução em uma variedade de grupos pai também são bem conhecidos.

[056]Exemplos de substituintes são descritos em mais detalhes abaixo.

[057]alquila C₁₋₁₂: O termo “alquila C₁₋₁₂”, conforme usado aqui, refere-se a uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono de um composto de hidrocarboneto contendo de 1 a 12 átomos de carbono, que pode ser alifático ou alicíclico, e que pode ser saturado ou insaturado (por exemplo, parcialmente insaturado, totalmente insaturado). O termo “alquila C₁₋₄”, conforme usado aqui, refere-se a uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono de um composto de hidrocarboneto contendo de 1 a 4 átomos de carbono, que pode ser alifático ou alicíclico, e que pode ser saturado ou insaturado (por exemplo, parcialmente insaturado, totalmente insaturado). Assim, o termo “alquila” inclui as subclasses alquenila, alquinila, cicloalquila, etc., discutidas abaixo.

[058]Exemplos de grupos alquila saturados incluem, sem a isto se limitar, metil (C₁), etil (C₂), propil (C₃), butil (C₄), pentil (C₅), hexil (C₆) e heptil (C₇).

[059]Exemplos de grupos alquila lineares saturados incluem, sem a isto se limitar, metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), n-butil (C₄), n-pentil (amil) (C₅), n-hexil (C₆) e n-heptil (C₇).

[060]Exemplos de grupos alquila ramificados saturados incluem iso-propil (C₃), iso-butil (C₄), sec-butil (C₄), ter-butil (C₄), iso-pentil (C₅), e neo-pentil (C₅).

[061]Alquenila C₂₋₁₂: O termo “alquenila C₂₋₁₂”, como usado aqui, refere-se a um grupo alquila contendo uma ou mais ligações dupla carbono-carbono.

[062]Exemplos de grupos alquenila insaturados incluem, mas não se limitam

a etenil (vinil, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propenil ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 2-propenil (alil, $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropenil (1-metilvinil, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), butenil (C_4), pentenil (C_5) e hexenil (C_6).

[063]alquinila C_{2-12} : O termo “alquinila C_{2-12} ”, como usado aqui, refere-se a um grupo alquila contendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono.

[064]Exemplos de grupos alquinila insaturados incluem, mas não se limitam a etinil ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) e 2-propinil (propargil, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$).

[065]cicloalquila C_{3-12} : O termo “cicloalquila C_{3-12} ”, como usado aqui, refere-se a um grupo alquila que também é um grupo ciclila; isto é, uma porção monovalente obtido mediante a remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de anel alicíclico de um composto de hidrocarboneto cíclico (carbocíclico), porção esta que tem de 3 a 7 átomos de carbono, incluindo de 3 a 7 átomos de anel.

[066]Exemplos de grupos cicloalquila incluem, sem a isto se limitar, os que são derivados de:

[067]compostos de hidrocarbonetos monocíclicos saturados:

[068]Ciclopropano (C_3), ciclobutano (C_4), ciclopentano (C_5), ciclohexano (C_6), cicloheptano (C_7), metilciclopropano (C_4), dimetilciclopropano (C_5), metilciclobutano (C_5), dimetilciclobutano (C_6), metilciclopentano (C_6), dimetilciclopentano (C_7) e metilciclohexano (C_7);

[069]compostos de hidrocarbonetos monocíclicos insaturados:

[070]ciclopropeno (C_3), ciclobuteno (C_4), ciclopenteno (C_5), ciclohexeno (C_6), metilciclopropeno (C_4), dimetilciclopropeno (C_5), metilciclobuteno (C_5), dimetilciclobuteno (C_6), metilciclopenteno (C_6), dimetilciclopenteno (C_7) e metilciclohexeno (C_7); e

[071]compostos de hidrocarbonetos policíclicos saturados:

[072]norcarano (C_7), norpinano (C_7), norbornano (C_7).

[073]heterociclila C_{3-20} : O termo “heterociclila C_{3-20} ”, como usado aqui, refere-se a uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de anel de um composto heterocíclico, porção esta que tem de 3 a 20 átomos

de anel, dos quais de 1 a 10 são heteroátomos de anel. De preferência, cada anel tem de 3 a 7 átomos de anel, dos quais de 1 a 4 são heteroátomos de anel.

[074] Neste contexto, os prefixos (por exemplo, C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆, etc.) indicam o número de átomos de anel, ou intervalo de número de átomos de anel, sejam eles átomos de carbono ou heteroátomos. Por exemplo, o termo “heterociclila C₅₋₆”, como usado aqui, refere-se a um grupo heterociclila contendo 5 ou 6 átomos de anel.

[075] Exemplos de grupos de heterociclila monocíclica incluem, mas não se restringem aos derivados de:

[076] N₁: aziridina (C₃), azetidina (C₄), pirrolidina (tetraidropirrol) (C₅), pirrolina (por exemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) (C₅), 2H-pirrol ou 3H-pirrol (isopirrol, isozol) (C₅), piperidina (C₆), diidropiridina (C₆), tetraidropiridina (C₆), azepina (C₇);

[077] O₁: oxirano (C₃), oxetano (C₄), oxolano (tetraidrofurano) (C₅), oxol (diidrofurano) (C₅), oxano (tetraidropirano) (C₆), diidropirano (C₆), pirano (C₆), oxepina (C₇);

[078] S₁: tiirano (C₃), tietano (C₄), tiolano (tetraidrotiofeno) (C₅), tiano (tetraidrotiopirano) (C₆), tiepano (C₇);

[079] O₂: dioxolano (C₅), dioxano (C₆) e dioxepano (C₇);

[080] O₃: trioxano (C₆);

[081] N₂: imidazolidina (C₅), pirazolidina (diazolidina) (C₅), imidazolina (C₅), pirazolina (diidropirazol) (C₅), piperazina (C₆);

[082] N₁O₁: tetraidrooxazol (C₅), diidrooxazol (C₅), tetraidroisoxazol (C₅), diidroisoxazol (C₅), morfolina (C₆), tetraidrooxazina (C₆), diidrooxazina (C₆), oxazina (C₆);

[083] N₁S₁: tiazolina (C₅), tiazolidina (C₅), tiomorfolina (C₆);

[084] N₂O₁: oxadiazina (C₆);

[085] O₁S₁: oxatiol (C₅) e oxatiano (tioxano) (C₆); e,

[086] N₁O₁S₁: oxatiazina (C₆).

[087] Exemplos de grupos heterociclila monocíclicos substituídos incluem os

que são derivados de sacarídeos, na forma cíclica, por exemplo, furanoses (C₅), tal como arabinofuranose, lixofuranose, rubofuranose e xilofuranose, e piranoses (C₆), tal como alopiranose, altropiranose, glicopiranose, manopiranose, gulopiranose, idopiranose, galactopiranose e talopiranose.

[088]arila C₅₋₂₀: O termo “arila C₅₋₂₀”, conforme usado aqui, refere-se a uma porção monovalente obtida mediante a remoção de um átomo de hidrogênio a partir de um átomo de anel aromático de um composto aromático, porção esta que tem de 3 a 20 átomos de anel. O termo “arila C₅₋₇”, conforme usado aqui, refere-se a uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de anel aromático de um composto aromático, porção esta que tem de 5 a 7 átomos de anel, e o termo “arila C₅₋₁₀”, conforme usado aqui, refere-se a uma porção monovalente obtida pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de anel aromático de um composto aromático, porção esta que tem de 5 a 10 átomos de anel. De preferência, cada anel tem de 5 a 7 átomos de anel.

[089]Neste contexto, os prefixos (por exemplo, C₃₋₂₀, C₅₋₇, C₅₋₆, C₅₋₁₀, etc.) indicam o número de átomos de anel, ou intervalo de número de átomos de anel, sejam eles átomos de carbono ou heteroátomos. Por exemplo, o termo “atila C₅₋₆”, como usado aqui, refere-se a um grupo arila contendo 5 ou 6 átomos de anel.

[090]Todos os átomos de anel podem ser átomos de carbono, como nos “grupos carboarila”.

[091]Exemplos de grupos carboarila incluem, mas não se restringem aos derivados de benzeno (isto é, fenil) (C₆), naftaleno (C₁₀), azuleno (C₁₀), antraceno (C₁₄), fenantreno (C₁₄), naftaceno (C₁₈) e pireno (C₁₆).

[092]Exemplos de grupos arila que compreendem anéis fusionados, pelo menos um dos quais é um anel aromático, incluem, mas não se restringem a grupos derivados de indano (por exemplo, 2,3-diidro-1H-indeno) (C₉), indeno (C₉), isoindeno (C₉), tetralina (1,2,3,4-tetraidronaftaleno (C₁₀), acenafteno (C₁₂), fluoreno (C₁₃),

fenaleno (C₁₃), acefenantreno (C₁₅) e aceantreno (C₁₆).

[093]Como alternativa, os átomos de anel podem incluir um ou mais heteroátomos, como nos "grupos heteroarila". Exemplos de grupos heteroarila monocíclica incluem, mas não se restringem aos derivados de:

[094]N₁: pirrol (azol) (C₅), piridina (azina) (C₆);

[095]O₁: furano (oxol) (C₅);

[096]S₁: tiofeno (tiol) (C₅);

[097]N₁O₁: oxazol (C₅), isoxazol (C₅), isoxazina (C₆);

[098]N₂O₁: oxadiazol (furazano) (C₅);

[099]N₃O₁: oxatriazol (C₅);

[0100]N₁S₁: tiazol (C₅), isotiazol (C₅);

[0101]N₂: imidazol (1,3-diazol) (C₅), pirazol (1,2-diazol) (C₅), piridazina (1,2-diazina) (C₆), pirimidina (1,3-diazina) (C₆) (por exemplo, citosina, timina, uracila), pirazina (1,4-diazina) (C₆);

[0102]N₃: triazol (C₅), triazina (C₆); e,

[0103]N₄: tetrazol (C₅).

[0104]Exemplos de heteroarila que compreendem anéis fusionados incluem, mas não se restringem a:

[0105]C₉ (com 2 anéis fusionados) derivado de benzofurano (O₁), isobenzofurano (O₁), indol (N₁), isoindol (N₁), indolizina (N₁), indolina (N₁), isoindolina (N₁), purina (N₄) (por exemplo, adenina, guanina), benzimidazol (N₂), indazol (N₂), benzoxazol (N₁O₁), benzisoxazol (N₁O₁), benzodioxol (O₂), benzofurazano (N₂O₁), benzotriazol (N₃), benzotiofurano (S₁), benzotiazol (N₁S₁), benzotiadiazol (N₂S);

[0106]C₁₀ (com 2 anéis fusionados) derivado de cromeno (O₁), isocromeno (O₁), cromano (O₁), isocromano (O₁), benzodioxano (O₂), quinolina (N₁), isoquinolina (N₁), quinolizina (N₁), benzoxazina (N₁O₁), benzodiazina (N₂), piridopiridina (N₂), quinoxalina (N₂), quinazolina (N₂), cinolina (N₂), ftalazina (N₂), naftiridina (N₂), pteridina

(N₄);

[0107]C₁₁ (com 2 anéis fusionados) derivado de benzodiazepina (N₂);

[0108]C₁₃ (com 3 anéis fusionados) derivado de carbazol (N₁), dibenzofurano (O₁), dibenzotiofeno (S₁), carbolina (N₂), perimidina (N₂), piridoindol (N₂); e,

[0109]C₁₄ (com 3 anéis fusionados) derivado de acridina (N₁), xanteno (O₁), tioxanteno (S₁), oxantreno (O₂), fenoxatiina (O₁S₁), fenazina (N₂), fenoxazina (N₁O₁), fenotiazina (N₁S₁), tiantreno (S₂), fenantridina (N₁), fenantrolina (N₂), fenazina (N₂).

[0110]Os próprios grupos acima, quer separadamente ou como parte de outro substituinte, podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais grupos selecionados dentre eles mesmos e os substituintes adicionais listados abaixo.

[0111]Halo: -F, -Cl, -Br, e -I.

[0112]Hidróxi: -OH.

[0113]Éter: -OR, em que R é um substituinte éter, por exemplo, um grupo alquila C₁₋₇ (também chamado de grupo alcóxi C₁₋₇, discutido abaixo), um grupo heterociclila C₃₋₂₀ (também chamado de grupo heterociclíloxi C₃₋₂₀), ou um grupo arila C₅₋₂₀ (também chamado de grupo arilóxi C₅₋₂₀), de preferência um grupo alquila C₁₋₇.

[0114]Alcóxi: -OR, em que R é um grupo alquila, por exemplo, um grupo alquila C₁₋₇. Exemplos de grupos alcóxi C₁₋₇ incluem, mas não se restringem a -OMe (metóxi), -OEt (etóxi), -O(nPr) (n-propóxi), -O(iPr) (isopropóxi), -O(nBu) (n-butóxi), -O(sBu) (sec-butóxi), -O(iBu) (isobutóxi) e -O(tBu) (ter-butóxi).

[0115]Acetal: -CH(OR¹)(OR²), em que R¹ e R² são independentemente substituintes acetal, por exemplo, um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, de preferência um grupo alquila C₁₋₇, ou, no caso de um grupo acetal "cíclico", R¹ e R², tomados junto com os dois átomos de oxigênio aos quais eles são ligados, e os átomos de carbono aos quais eles são ligados, formam um anel heterocíclico contendo de 4 a 8 átomos de anel. Exemplos de grupos acetal incluem, mas não se restringem a -CH(OMe)₂, -CH(OEt)₂ e -CH(OMe)(OEt).

[0116]Hemiacetal: $-\text{CH}(\text{OH})(\text{OR}^1)$, em que R^1 é um substituinte hemiacetal, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência, um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos hemiacetal incluem, mas não se restringem a $-\text{CH}(\text{OH})(\text{OMe})$ e $-\text{CH}(\text{OH})(\text{OEt})$.

[0117]Cetal: $-\text{CR}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, em que R^1 e R^2 são como definido para acetais, e R é um substituinte cetal que não hidrogênio, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos cetal incluem, mas não se restringem a $-\text{C}(\text{Me})(\text{OMe})_2$, $-\text{C}(\text{Me})(\text{OEt})_2$, $-\text{C}(\text{Me})(\text{OMe})(\text{OEt})$, $-\text{C}(\text{Et})(\text{OMe})_2$, $-\text{C}(\text{Et})(\text{OEt})_2$, e $-\text{C}(\text{Et})(\text{OMe})(\text{OEt})$.

[0118]Hemicetal: $-\text{CR}(\text{OR}^1)(\text{OR}^1)$, em que R^1 e R^2 são como definido para hemiacetais, e R é um substituinte hemicetal que não hidrogênio, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos hemiacetal incluem, mas não se restringem a $-\text{C}(\text{Me})(\text{OH})(\text{OMe})$, $-\text{C}(\text{Et})(\text{OH})(\text{OMe})$, $-\text{C}(\text{Me})(\text{OH})(\text{OEt})$ e $-\text{C}(\text{Et})(\text{OH})(\text{OEt})$.

[0119]Oxo (ceto, -ona): $=\text{O}$.

[0120]Tiona (tiocetona): $=\text{S}$.

[0121]Imino (imina): $=\text{NR}$, em que R é um substituinte imino, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência, hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos de éster incluem, mas não se restringem a $=\text{NH}$, $=\text{NMe}$, $=\text{NEt}$ e $=\text{NPh}$.

[0122]Formilo (carbaldeído, carboxaldeído): $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$.

[0123]Acil (ceto): $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, em que R é um substituinte acila, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} (também chamado de alquilacila C_{1-7} ou alcanofila C_{1-7}), um grupo heterociclila C_{3-20} (também chamado de heterocicililacila C_{3-20}), ou um grupo arila C_{5-20} (também chamado de arilacila C_{5-20}), de preferência um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos acila incluem, mas não se restringem a $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ (acetila), $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$

(propionila), $-C(=O)C(CH_3)_3$ (t-butilila) e $-C(=O)Ph$ (benzóila, fenona).

[0124]Carbóxi (ácido carboxílico): $-C(=O)OH$.

[0125]Tiocarbóxi(ácido tiocarboxílico): $-C(=S)SH$.

[0126]Tiolocarbóxi (ácido tiolocarboxílico): $-C(=O)SH$.

[0127]Tionocarbóxi (ácido tionocarboxílico): $-C(=S)OH$.

[0128]Ácido imídico: $-C(=NH)OH$.

[0129]Ácido hidroxâmico: $-C(=NOH)OH$.

[0130]Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonila): $-C(=O)OR$, em que R é um substituinte éster, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos éster incluem, mas não se restringem a $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$ e $-C(=O)OPh$.

[0131]Acilóxi (éster inverso): $-OC(=O)R$, em que R é um substituinte acilóxi, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos acilóxi incluem, mas não se restringem a $-OC(=O)CH_3$ (acetóxi), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, e $-OC(=O)CH_2Ph$.

[0132]Oxicarboilóxi: $-OC(=O)OR$, em que R é um substituinte éster, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos éster incluem, mas não se restringem a $-OC(=O)OCH_3$, $-OC(=O)OCH_2CH_3$, $-OC(=O)OC(CH_3)_3$ e $-OC(=O)OPh$.

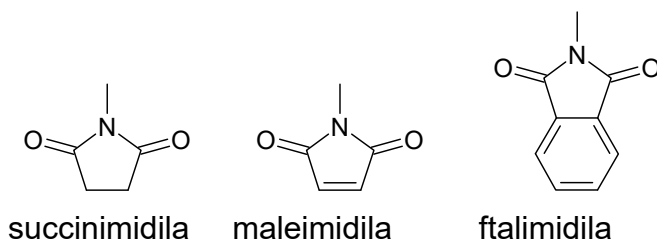
[0133]Amino: $-NR^1R^2$, em que R^1 e R^2 são independentemente substituintes amino, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7} (também chamado de C_{1-7} alquilamino ou di- C_{1-7} alquilamino), um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência H ou um grupo alquila C_{1-7} , ou, no caso de um grupo amino "cíclico", R^1 e R^2 , tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico contendo de 4 a 8 átomos de anel. Os grupos amino

podem ser primários ($-\text{NH}_2$), secundários ($-\text{NHR}^1$) ou terciários ($-\text{NHR}^1\text{R}^2$), e na forma catiônica, podem ser quaternários ($-\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3$). Exemplos de grupos amino incluem, mas não se restringem a $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, e $-\text{NHPh}$. Exemplos de grupos amino cíclico incluem, mas não se restringem a aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino e tiomorfolino.

[0134]Amido (carbamoíla, carbamila, aminocarbonila, carboxamida): $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, em que R^1 e R^2 são independentemente substituintes amino, como definido para grupos amino. Exemplos de grupos amido incluem, mas não se restringem a $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ e $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, bem como grupos amido nos quais R^1 e R^2 , junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam uma estrutura heterocíclica como em, por exemplo, piperidinocarbonila, morfolinocarbonila, tiomorfolinocarbonila e piperazinocarbonila.

[0135]Tioamido (tiocarbamila): $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$, em que R^1 e R^2 são independentemente substituintes amino, como definido para grupos amino. Exemplos de grupos amido incluem, mas não se restringem a $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$.

[0136]Acilamido (acilamino): $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$, em que R^1 é um substituinte amida, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-7} , e R^2 é um substituinte acila, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos acilamida incluem, mas não se restringem a $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$. R^1 e R^2 podem, juntos, formar uma estrutura cíclica, como em, por exemplo, succinimidila, maleimidila e ftalimidila:

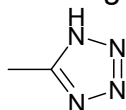


[0137]Aminocarbonilóxi: $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, em que R^1 e R^2 são independentemente substituintes amino, como definido para grupos amino. Exemplos de grupos aminocarbonilóxi incluem, mas não se restringem a $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHMe}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NMe}_2$ e $-\text{OC}(=\text{O})\text{NEt}_2$.

[0138]Ureido: $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CONR}^2\text{R}^3$, em que R^2 e R^3 são independentemente substituintes amino, como definido para grupos amino, e R^1 é um substituinte ureido, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência, hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos ureido incluem, sem a isto se limitar, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCONHMe}$, $-\text{NHCONHEt}$, $-\text{NHCONMe}_2$, $-\text{NHCONEt}_2$, $-\text{NMeCONH}_2$, $-\text{NMeCONHMe}$, $-\text{NMeCONHEt}$, $-\text{NMeCONMe}_2$ e $-\text{NMeCONEt}_2$.

[0139]Guanidino: $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$.

[0140]Tetrazolil: um anel aromático de cinco membros contendo quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono,



[0141]Imino: $=\text{NR}$, em que R é um substituinte imino, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência, H ou um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos imino incluem, mas não se restringem a $=\text{NH}$, $=\text{NMe}$ e $=\text{NEt}$.

[0142]Amidina (amidino): $-\text{C}(=\text{NR})\text{NR}_2$, em que cada R é um substituinte amidina, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência H ou um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos amidina incluem, mas não se restringem a $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NMe}_2$,

e $-C(=NMe)NMe_2$.

[0143]Nitro: $-NO_2$.

[0144]Nitroso: $-NO$.

[0145]Azido: $-N_3$.

[0146]Ciano (nitrilo, carbonitrilo): $-CN$.

[0147]Isociano: $-NC$.

[0148]Cianato: $-OCN$.

[0149]Isocianato: $-NCO$.

[0150]Tiociano (tiocianato): $-SCN$.

[0151]Isotiociano (isotiocianato): $-NCS$.

[0152]Sulfidril (tiol, mercapto): $-SH$.

[0153]Tioéter (sulfeto): $-SR$, em que R é um substituinte tioéter, por exemplo, um grupo C_{1-7} alquila (também chamado de grupo alquiltio C_{1-7}), um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência, um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos alquiltio C_{1-7} incluem, mas não se restringem a $-SCH_3$ e $-SCH_2CH_3$.

[0154]Dissulfeto: $-SS-R$, em que R é um substituinte dissulfeto, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência um grupo alquila C_{1-7} (também chamado aqui de dissulfeto de alquila C_{1-7}). Exemplos de grupos dissulfeto de alquila C_{1-7} incluem, mas não se restringem a $-SSCH_3$ e $-SSCH_2CH_3$.

[0155]Sulfina (sulfinila, sulfóxido): $-S(=O)R$, em que R é um substituinte sulfina, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos sulfina incluem, mas não se restringem a $-S(=O)CH_3$ e $-S(=O)CH_2CH_3$.

[0156]Sulfona (sulfonila): $-S(=O)_2R$, em que R é um substituinte sulfona, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência um grupo alquila C_{1-7} , incluindo, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} .

fluorado ou perfluorado. Exemplos de grupos sulfona incluem, mas não se restringem a $-S(=O)_2CH_3$ (metanosulfonila, mesila), $-S(=O)_2CF_3$ (triflila), $-S(=O)_2CH_2CH_3$ (esila), $-S(=O)_2C_4F_9$ (nonaflila), $-S(=O)_2CH_2CF_3$ (tresila), $-S(=O)_2CH_2CH_2NH_2$ (taurila), $-S(=O)_2Ph$ (fenilsulfonila, besila), 4-metilfenilsulfonila (tosila), 4-clorofenilsulfonil (closila), 4-bromofenilsulfonil (brosila), 4-nitrofenil (nosila), 2-naftalenosulfonato (napsila) e 5-dimetilamino-naftaleno-1-ilsulfonato (dansila).

[0157]Ácido sulfínico (sulfino): $-S(=O)OH$, $-SO_2H$.

[0158]Ácido sulfônico (sulfo): $-S(=O)_2OH$, $-SO_3H$.

[0159]Sulfinato (éster de ácido sulfínico): $-S(=O)OR$, em que R é um substituinte sulfinato, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos sulfinato incluem, mas não se restringem a $-S(=O)OCH_3$ (metoxisulfonila; sulfinato de metila) e $-S(=O)OCH_2CH_3$ (etoxisulfonila; sulfinato de etila).

[0160]Sulfonato (éster de ácido sulfônico): $-S(=O)_2OR$, em que R é um substituinte sulfonato, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos sulfonato incluem, mas não se restringem a $-S(=O)_2OCH_3$ (metoxisulfonila; sulfonato de metila) e $-S(=O)_2OCH_2CH_3$ (etoxisulfonila; sulfonato de etila).

[0161]Sulfinilóxi: $-OS(=O)R$, em que R é um substituinte sulfinilóxi, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos sulfinilóxi incluem, mas não se restringem a $-OS(=O)CH_3$ e $-OS(=O)CH_2CH_3$.

[0162]Sulfonilóxi: $-OS(=O)_2R$, em que R é um substituinte sulfonilóxi, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , de preferência um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos sulfonilóxi incluem, mas não se restringem a $-OS(=O)_2CH_3$ (mesilato) e $-OS(=O)_2CH_2CH_3$ (esilato).

[0163]Sulfato: $-OS(=O)_2OR$, em que R é um substituinte sulfato, por exemplo,

um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, de preferência um grupo alquila C₁₋₇. Exemplos de grupos sulfato incluem, mas não se restringem a $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OCH}_3$ e $-\text{SO}(=\text{O})_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

[0164]Sulfamila (sulfamoíla; amido de ácido sulfínico; sulfenamida): $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, em que R¹ e R² são independentemente substituintes amino, como definido para grupos amino. Exemplos de grupos sulfamila incluem, mas não se restringem a $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ e $-\text{S}(=\text{O})\text{NHPH}$.

[0165]Sulfonamido (sulfinamoíla; amido de ácido sulfônico; sulfonamida): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$, em que R¹ e R² são independentemente substituintes amino, como definido para grupos amino. Exemplos de grupos sulfonamido incluem, mas não se restringem a $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ e $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHPH}$.

[0166]Sulfamino: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$, em que R¹ é um substituinte amino, como definido para grupos amino. Exemplos de grupos sulfamino incluem, mas não se restringem a $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$ e $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$.

[0167]Sulfonamino: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, em que R¹ é um substituinte amino, como definido para grupos amino, e R é um substituinte sulfamino, por exemplo, um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀ ou um grupo arila C₅₋₂₀, de preferência um grupo alquila C₁₋₇. Exemplos de grupos sulfonamino incluem, mas não se restringem a $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ e $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$.

[0168]Sulfinamino: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})\text{R}$, em que R¹ é um substituinte amino, como definido para grupos amino, e R é um substituinte sulfinamino, por exemplo, um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀ ou um grupo arila C₅₋₂₀, de preferência um grupo alquila C₁₋₇. Exemplos de grupos sulfinamino incluem, mas não se restringem

a -NHS(=O)CH₃ e -N(CH₃)S(=O)C₆H₅.

[0169]Fosfino (fosfina): -PR₂, em que R é um substituinte fosfino, por exemplo, -H, um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, de preferência, -H, um grupo alquila C₁₋₇ ou um grupo arila C₅₋₂₀. Exemplos de grupos fosfino incluem, mas não se restringem a -PH₂, -P(CH₃)₂, -P(CH₂CH₃)₂, -P(t-Bu)₂ e -P(Ph)₂.

[0170]Fosfo: -P(=O)₂.

[0171]Fosfinil (óxido de fosfina): -P(=O)R₂, em que R é um substituinte fosfinila, por exemplo, um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, de preferência um grupo alquila C₁₋₇ ou um grupo arila C₅₋₂₀. Exemplos de grupos fosfinila incluem, mas não se restringem a -P(=O)(CH₃)₂, -P(=O)(CH₂CH₃)₂, -P(=O)(t-Bu)₂ e -P(=O)(Ph)₂.

[0172]Ácido fosfônico (fosfono): -P(=O)(OH)₂.

[0173]Fosfonato (éster de fosfono): -P(=O)(OR)₂, em que R é um substituinte fosfonato, por exemplo, -H, um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, de preferência -h, um grupo alquila C₁₋₇ ou um grupo arila C₅₋₂₀. Exemplos de grupos fosfonato incluem, mas não se restringem a -P(=O)(OCH₃)₂, -P(=O)(OCH₂CH₃)₂, -P(=O)(O-t-Bu)₂ e -P(=O)(OPh)₂.

[0174]Ácido fosfórico (fosfonooxi): -OP(=O)(OH)₂.

[0175]Fosfato (éster de fosfonooxi): -OP(=O)(OR)₂, em que R é um substituinte fosfato, por exemplo, -H, um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, de preferência -H, um grupo alquila C₁₋₇ ou um grupo arila C₅₋₂₀. Exemplos de grupos fosfato incluem, mas não se restringem a -OP(=O)(OCH₃)₂, -OP(=O)(OCH₂CH₃)₂, -OP(=O)(O-t-Bu)₂ e -OP(=O)(OPh)₂.

[0176]Ácido fosforoso: -OP(OH)₂.

[0177]Fosfita: -OP(OR)₂, em que R é um substituinte fosfita, por exemplo, -H, um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, de

preferência -H, um grupo alquila C₁₋₇ ou um grupo arila C₅₋₂₀. Exemplos de grupos fosfita incluem, mas não se restringem a -OP(OCH₃)₂, -OP(OCH₂CH₃)₂, -OP(O-t-Bu)₂ e -OP(OPh)₂.

[0178]Fosforamidita: -OP(OR¹)-NR², em que R¹ e R² são substituintes fosforamidita, por exemplo, -H, um grupo alquila C₁₋₇, (opcionalmente substituído), um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, de preferência -H, um grupo alquila C₁₋₇ ou um grupo arila C₅₋₂₀. Exemplos de grupos fosforamidita incluem, mas não se restringem a -OP(OCH₂CH₃)-N(CH₃)₂, -OP(OCH₂CH₃)-N(i-Pr)₂ e -OP(OCH₂CH₂CN)-N(i-Pr)₂.

[0179]Fosforamidato: -OP(=O)(OR¹)-NR², em que R¹ e R² são substituintes fosforamidato, por exemplo, -H, um grupo alquila C₁₋₇, (opcionalmente substituído), um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, de preferência -H, um grupo alquila C₁₋₇ ou um grupo arila C₅₋₂₀. Exemplos de grupos fosforamidato incluem, mas não se restringem a -OP(=O)(OCH₂CH₃)-N(CH₃)₂, -OP(=O)(OCH₂CH₃)-N(i-Pr)₂ e -OP(=O)(OCH₂CH₂CN)-N(i-Pr)₂.

Alquileno

[0180]alquileno C₃₋₁₂: O termo “alquileno C₃₋₁₂”, como usado aqui, refere-se a uma porção bidentada obtida pela remoção de dois átomos de hidrogênio, sendo ambos do mesmo átomo de carbono ou um de cada um de dois átomos de carbono diferentes, ou de um composto de hidrocarboneto contendo de 3 a 12 átomos de carbono (salvo indicação em contrário), que pode ser alifático ou alicíclico, e que pode ser saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado. Assim, o termo “alquileno” inclui as subclasses alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, etc., discutidas abaixo.

[0181]Exemplos de grupos alquileno C₃₋₁₂ lineares saturados incluem, mas não se restringem a -(CH₂)_n- onde n é um número inteiro de 3 a 12, por exemplo, -CH₂CH₂CH₂- (propileno), -CH₂CH₂CH₂CH₂-

(butileno), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (pentileno) e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)-$ (heptileno).

[0182]Exemplos de grupos alquilenos C_{3-12} ramificados saturados incluem, mas não se restringem a $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

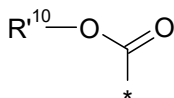
[0183]Exemplos de grupos alquilenos C_{3-12} lineares parcialmente insaturados (alquenileno C_{3-12} , e grupos alquinileno) incluem, mas não se restringem a $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ e $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$.

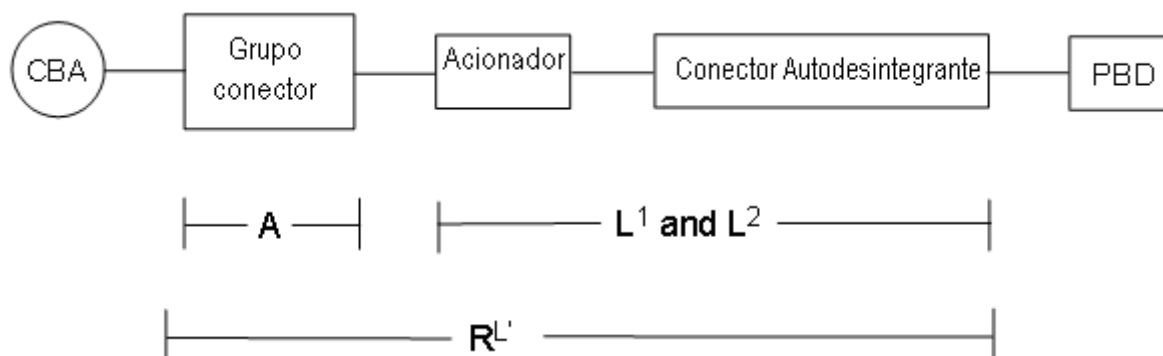
[0184]Exemplos de grupos alquilenos C_{3-12} parcialmente insaturados ramificados (alquenileno C_{3-12} e grupos alquinileno) incluem, mas não se restringem a $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ e $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

[0185]Exemplos de grupos alquilenos C_{3-12} alicíclicos saturados (cicloalquilenos C_{3-12}) incluem, mas não se restringem a ciclopentileno (por exemplo, ciclopent-1,3-ileno), e ciclohexileno (por exemplo, ciclohex-1,4-ileno).

[0186]Exemplos de grupos alquilenos C_{3-12} alicíclicos parcialmente insaturados (cicloalquilenos C_{3-12}) incluem, sem a isto se restringir, ciclopentenileno (por exemplo, 4-ciclopenten-1,3-ileno), ciclohexenileno (por exemplo, 2-ciclohexen-1,4-ileno; 3-ciclohexen-1,2-ileno; 2,5-ciclohexadien-1,4-ileno).

[0187]Grupo protetor de nitrogênio carbamato: o termo “grupo protetor de nitrogênio carbamato” refere-se a uma porção que mascara o nitrogênio na ligação imina, e estes são bem conhecidos na técnica. Esses grupos possuem a seguinte estrutura:





[0193]onde CBA é um agente de ligação celular (também chamado de “unidade de ligante”) e PBD é um composto de pirrolobenzodiazepina, como descrito aqui. A ilustração mostra as partes que correspondem R^L , A, L^1 e L^2 , em certas concretizações da invenção.

[0194]A presente invenção é adequada para uso em proporcionar um composto PBD em um local preferido em um paciente. Nas concretizações preferidas, o conjugado permite a liberação de um composto PBD ativo que não retém nenhuma parte do peptídeo conector. Não há nenhuma cepa presente que possa afetar a reatividade do composto PBD.

[0195]Em certas concretizações, a invenção proporciona conjugados compreendendo um grupo de dímero PBD contendo um peptídeo conector conectado a um agente de ligação celular. Os presentes inventores descrevem aqui métodos de síntese que permitem que tais conjugados de dímero sejam preparados pelo uso de novas técnicas de dessimetrização de PBD.

[0196]Este pedido está particularmente relacionado aos grupos R^L que possuem uma ligação carbamato com a posição N10.

[0197]O peptídeo conector liga o Agente de Ligação Celular (CBA/L), por exemplo, um anticorpo, à porção de fármaco PBD D através de uma ou mais ligações covalentes. O peptídeo conector é uma porção bifuncional ou multifuncional que pode ser usada para ligar uma ou mais porções de fármaco (D) e uma unidade de anticorpo (Ab) para formar conjugados anticorpo-fármaco (ADC). O peptídeo conector (R^L) pode ser estável fora de uma célula, isto é, extracelular, ou pode ser clivável por atividade

enzimática, hidrólise ou outras condições metabólicas. Conjugados anticorpo-fármaco (ADC) podem ser preparados de maneira conveniente usando um peptídeo conector contendo funcionalidade reativa para ligação com a porção de fármaco e com o anticorpo. Um tiol de cisteína, ou uma amina, por exemplo, cadeia lateral de aminoácido ou N-terminal, tal como lisina, do anticorpo (Ab) pode formar uma ligação com um grupo funcional de um peptídeo conector ou reagente espaçador, porção de fármaco PBD (D) ou reagente fármaco-peptídeo conector (D-R^L).

[0198]Muitos grupos funcionais no peptídeo conector ligados à posição N10 da porção PBD podem ser úteis para reagir com o agente de ligação celular. Por exemplo, éster, tioéster, amida, tioamida, carbamato, tiocarbamato, uréia, tiouréia, éter, tioéter, ou ligações dissulfeto podem ser formados a partir da reação dos intermediários peptídeo conector-fármaco PBD e do agente de ligação celular.

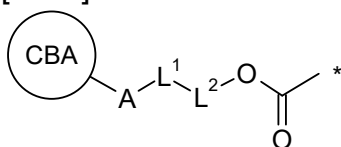
[0199]Os peptídeos conectores do ADC de preferência previnem a agregação das moléculas de ADC e mantêm o ADC livremente solúvel em meio aquoso e em um estado monomérico.

[0200]Os peptídeos conectores do ADC são, de preferência, estáveis em meio extracelular. Antes do transporte ou distribuição para uma célula, o conjugado anticorpo-fármaco (ADC) é preferivelmente estável e permanece intacto, isto é, o anticorpo permanece ligado à porção de fármaco. Os peptídeos conectores são estáveis fora da célula alvo e podem ser clivados em alguma taxa eficaz dentro da célula. Um peptídeo conector eficaz irá: (i) manter as propriedades de ligação específicas do anticorpo; (ii) permitir a distribuição intracelular do conjugado ou porção de fármaco; (iii) permanecer estável e intacto, isto é, não clivado, até que o conjugado tenha sido distribuído ou transportado para seu local desejado; e (iv) manter um efeito citotóxico, de eliminação celular, ou um efeito citostático da porção de fármaco PBD. A estabilidade do ADC pode ser medida por técnicas analíticas convencionais, tal como espectroscopia de massa, HPLC, e pela técnica de separação/análise LC/MS.

[0201]A ligação covalente do anticorpo e da porção de fármaco exige que o peptídeo conector tenha dois grupos funcionais reativos, isto é, bivalência em um sentido reativo. Reagentes de peptídeo conector bivalente que são úteis para conectar duas ou mais porções funcionais ou biologicamente ativas, tais como peptídeos, ácidos nucleicos, fármacos, toxinas, anticorpos, haptenos e grupos repórter são conhecidos, e métodos têm descrito seus conjugados resultantes (Hermanson, G.T. (1996) Bioconjugate Techniques; Academic Press: New York, p 234-242).

[0202]Em outra concretização, o peptídeo conector pode ser substituído por grupos que modulam agregação, a solubilidade ou a reatividade. Por exemplo, um substituinte sulfonato pode aumentar a hidrossolubilidade do reagente e facilitar a reação de acoplamento do reagente do peptídeo conector com o anticorpo ou a porção de fármaco, ou facilitar a reação de acoplamento de Ab-L com D, ou D-L com Ab, dependendo da via sintética empregada para preparar o ADC.

[0203]Em uma concretização, $L-R^{L'}$ é um grupo:



[0204]onde o asterisco indica o ponto de conexão para a posição N10, CBA é um agente de ligação celular (L), L^1 é um peptídeo conector, A é um grupo de conexão conectando L^1 ao agente de ligação celular, L^2 é uma ligação covalente, ou junto com $-\text{OC}(=\text{O})-$, forma um peptídeo conector autodesintegrante, e L^1 ou L^2 é um peptídeo conector clivável.

[0205] L^1 é, de preferência, o peptídeo conector clivável, e pode ser chamado de acionador para a ativação do peptídeo conector para clivagem.

[0206]A natureza de L^1 e L^2 , quando presentes, pode variar bastante. Esses grupos são escolhidos com base em suas características de clivagem, que podem ser ditadas pelas condições no local no qual o conjugado é distribuído. Esses peptídeos conectores que são clivados pela ação das enzimas são preferidas, embora também

se possam utilizar peptídeos conectores que são cliváveis pelas alterações no pH (por exemplo, ácido ou base lábil), na temperatura ou sob irradiação (por exemplo, fotolábil). Peptídeos conectores que são cliváveis sob condições de redução ou oxidação também podem encontrar uso na presente invenção.

[0207] L^1 pode compreender uma sequência contígua de aminoácidos. A sequência de aminoácidos pode ser o substrato alvo para clivagem enzimática, permitindo assim a liberação de $L-R^{L'}$ da posição N10.

[0208]Em uma concretização, L^1 é clivável pela ação de uma enzima. Em uma concretização, a enzima é uma esterase ou uma peptidase.

[0209]Em uma concretização, L^2 está presente e, junto com $-C(=O)O^-$, forma um peptídeo conector autodesintegrante. Em uma concretização, L^2 é um substrato para atividade enzimática, permitindo assim a liberação de $L-R^{L'}$ da posição N10.

[0210]Em uma concretização, onde L^1 é clivável pela ação de uma enzima e L^2 está presente, a enzima cliva a ligação entre L^1 e L^2 .

[0211] L^1 e L^2 , quando presentes, podem ser conectados por uma ligação selecionada dentre:

[0212] $-C(=O)NH-$,

[0213] $-C(=O)O^-$,

[0214] $-NHC(=O)-$,

[0215] $-OC(=O)-$,

[0216] $-OC(=O)O^-$,

[0217] $-NHC(=O)O^-$,

[0218] $-OC(=O)NH-$, e

[0219] $-NHC(=O)NH-$.

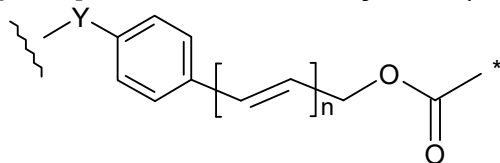
[0220]Um grupo amino de L^1 que se conecta a L^2 pode ser o N-terminal de um aminoácido ou pode ser derivado de um grupo amino de uma cadeia lateral de aminoácido, por exemplo, uma cadeia lateral de aminoácido lisina.

[0221]Um grupo carboxila de L^1 que se conecta a L^2 pode ser o C-terminal de um aminoácido ou pode ser derivado de um grupo carboxila de uma cadeia lateral de aminoácido, por exemplo, uma cadeia lateral de aminoácido ácido glutâmico.

[0222]Um grupo hidroxila de L^1 que se conecta a L^2 pode ser derivado de um grupo hidroxila de uma cadeia lateral de aminoácido, por exemplo, uma cadeia lateral de aminoácido serina.

[0223]O termo “cadeia lateral de aminoácido” inclui os grupos encontrados em: (i) aminoácidos de ocorrência natural, tal como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutâmico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina e valina; (ii) aminoácidos secundários, tais como ornitina e citrulina; (iii) aminoácidos não-naturais, beta-aminoácidos, análogos sintéticos e derivados de aminoácidos de ocorrência natural; e (iv) todos os enantiômeros, diastereômeros, enriquecidos isomericamente, marcados isotopicamente (por exemplo, 2H , 3H , ^{14}C , ^{15}N), formas protegidas e misturas racêmicas dos mesmos.

[0224]Em uma concretização, $-C(=O)O-$ e L^2 juntos formam o grupo:



[0225]onde o asterisco indica o ponto de conexão para a posição N10, a linha ondulada indica o ponto de conexão ao peptídeo conector L^1 , Y é $-N(H)-$, $-O-$, $-C(=O)N(H)-$ ou $-C(=O)O-$, e n é de 0 a 3. O anel fenileno é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes como descrito aqui. Em uma concretização, o grupo fenileno é opcionalmente substituído por halo, NO_2 , R ou OR .

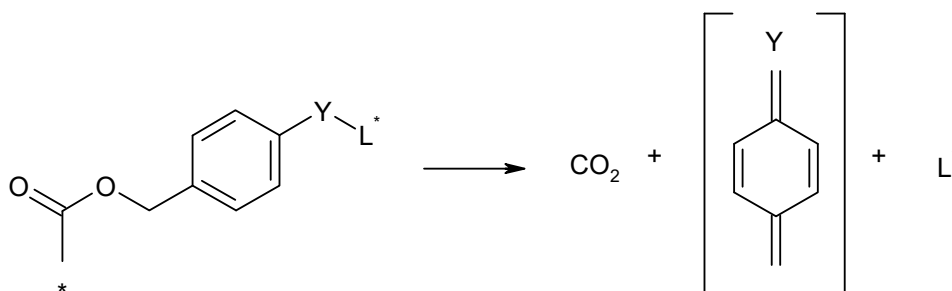
[0226]Em uma concretização, Y é NH .

[0227]Em uma concretização, n é 0 ou 1. De preferência, n é 0.

[0228]Quando Y é NH e n é 0, o peptídeo conector autodesintegrante pode

ser chamado de peptídeo conector p-aminobenzilcarbonila (PABC).

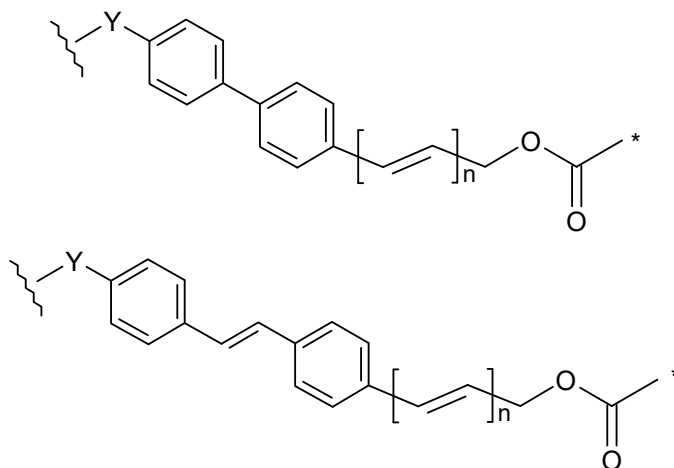
[0229]O peptídeo conector autodesintegrante permitirá a liberação do componente protegido quando um sítio remoto for ativado, prosseguindo ao longo das linhas ilustradas abaixo (para $n=0$):



[0230]onde L^* é a forma ativada da parte restante do peptídeo conector. Esses grupos possuem a vantagem de separar o sítio de ativação do composto sendo protegido. Como descrito acima, o grupo fenileno pode ser opcionalmente substituído.

[0231]Em uma concretização descrita aqui, o grupo L^* é um peptídeo conector L^1 como descrito aqui, que pode incluir um grupo dipeptídico.

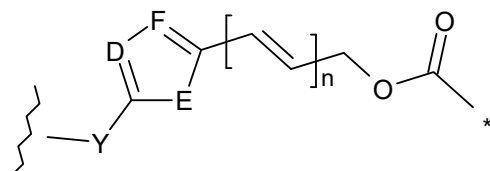
[0232]Em uma concretização, $-C(=O)O-$ e L^2 juntos formam o grupo selecionado dentre:



[0233]onde o asterisco, a linha ondulada, Y e n são como definido acima. Cada anel fenileno é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes como descrito aqui. Em uma concretização, o anel fenileno contendo o substituinte Y é opcionalmente substituído e o anel fenileno não contendo o substituinte Y não é

substituído. Em uma concretização, o anel fenileno contendo o substituinte Y não é substituído e o anel fenileno não contendo o substituinte Y é opcionalmente substituído.

[0234]Em uma concretização, $-C(=O)O-$ e L^2 juntos formam o grupo selecionado dentre:



[0235]onde o asterisco, a linha ondulada, Y e n são como definido acima, E é O, S ou NR, D é N, CH, ou CR, e F é N, CH ou CR.

[0236]Em uma concretização, D é N.

[0237]Em uma concretização, D é CH.

[0238]Em uma concretização, E é O ou S.

[0239]Em uma concretização, F é CH.

[0240]Em uma concretização preferida, o peptídeo conector é um peptídeo conector lábil catepsina.

[0241]Em uma concretização, L^1 compreende um dipeptídeo. O dipeptídeo pode ser representado como $-NH-X_1-X_2-CO-$, onde $-NH-$ e $-CO-$ representam os terminais N e C dos grupos de aminoácidos X_1 e X_2 , respectivamente. Os aminoácidos no dipeptídeo podem ser qualquer combinação de aminoácidos naturais. Quando o peptídeo conector é um peptídeo conector lábil catepsina, o dipeptídeo pode ser o local de ação para clivagem mediada por catepsina.

[0242]Adicionalmente, para os grupos de aminoácidos com funcionalidade de cadeia lateral carboxila ou amino, por exemplo, Glu e Lis, respectivamente, CO e NH podem representar esta funcionalidade de cadeia lateral.

[0243]Em uma concretização, o grupo $-X_1-X_2-$ no dipeptídeo, $-NH-X_1-X_2-CO-$, é selecionado dentre:

[0244]-Fen-Lys-,

[0245]-Val-Ala-,
[0246]-Val-Lis-,
[0247]-Ala-Lis-,
[0248]-Val-Cit-,
[0249]-Fen-Cit-,
[0250]-Leu-Cit-,
[0251]-Ile-Cit-,
[0252]-Fen-Arg-,
[0253]-Trp-Cit-
[0254]onde Cit é citrulina.

[0255]De preferência, o grupo $-X_1-X_2-$ no dipeptídeo, $-NH-X_1-X_2-CO-$, é selecionado dentre:

[0256]-Fen-Lis-,
[0257]-Val-Ala-,
[0258]-Val-Lis-,
[0259]-Ala-Lis-,
[0260]-Val-Cit-.

[0261]Mais preferivelmente, o grupo $-X_1-X_2-$ no dipeptídeo, $-NH-X_1-X_2-CO-$, é -Fen-Lis- ou -Val-Ala-.

[0262]Outras combinações de dipeptídeos podem ser usadas, inclusive as que são descritas por Dubowchik *et al.*, *Bioconjugate Chemistry*, 2002, 13,855-869, o qual é incorporado neste para fins de referência.

[0263]Em uma concretização, a cadeia lateral de aminoácidos é derivatizada, quando apropriado. Por exemplo, um grupo amino ou grupo carbóxi de uma cadeia lateral de aminoácido pode ser derivatizado.

[0264]Em uma concretização, um grupo amino NH_2 de um aminoácido de cadeia lateral, tal como lisina, é uma forma derivatizada selecionada dentre o grupo

consistindo de NHR e NRR'.

[0265]Em uma concretização, um grupo carbóxi COOHNH_2 de um aminoácido de cadeia lateral, tal como ácido aspártico, é uma forma derivatizada selecionada dentre o grupo consistindo de COOR, CONH_2 , CONHR e CONRR'.

[0266]Em uma concretização, a cadeia lateral de aminoácidos é quimicamente protegida, quando apropriado. O grupo protetor de cadeia lateral pode ser um grupo conforme discutido abaixo em relação ao grupo R^L . Os presentes inventores estabeleceram que sequências de aminoácidos protegidas são cliváveis por enzimas. Por exemplo, foi estabelecido que uma sequência de dipeptídeos compreendendo um resíduo Lis protegido por cadeia lateral Boc é clivável por catepsina.

[0267]Grupos protetores para as cadeias laterais de aminoácidos são bem-conhecidos na técnica e são descritos no Catálogo Novabiochem. Estratégias de grupo protetor adicionais são apresentadas em *Protective Groups in Organic Synthesis*, de Greene e Wuts.

[0268]Possíveis grupos protetores de cadeia lateral são apresentados abaixo para os aminoácidos que possuem funcionalidade de cadeia lateral reativa:

[0269]Arg: Z, Mtr, Tos;

[0270]Asn: Trt, Xan;

[0271]Asp: Bzl, t-Bu;

[0272]Cis: Acn, Bzl, Bzl-OMe, Bzl-Me, Trt;

[0273]Gli: Bzl, t-Bu;

[0274]Gln: Trt, Xan;

[0275]His: Boc, Dnp, Tos, Trt;

[0276]Lis: Boc, Z-Cl, Fmoc, Z, Alloc;

[0277]Ser: Bzl, TBDMS, TBDPS;

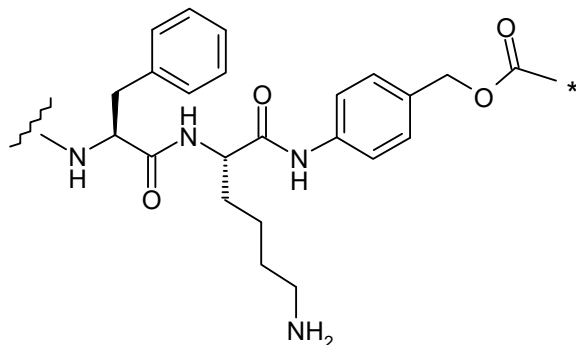
[0278]Thr: Bz;

[0280]Tir: Bzl, Z, Z-Br.

[0282]Em outras concretizações da invenção, os aminoácidos selecionados são os que não possuem funcionalidade de cadeia lateral reativa. Por exemplo, os aminoácidos podem ser selecionados dentre: Ala, Gli, Ile, Leu, Met, Fen , Pro e Val.

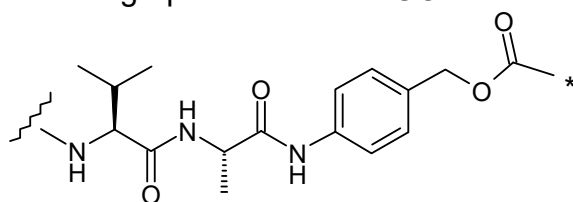
[0284] Quando um peptídeo conector autodesintegrante está presente, -X₂- é conectado diretamente ao peptídeo conector autodesintegrante. De preferência, o grupo -X₂-CO- é conectado a Y, onde Y é NH, formando assim o grupo -X₂-CO-NH-.

[0286]Em uma concretização, L¹ e L², junto com -OC(=O)-, compreendem o grupo NH-X₁-X₂-CO-PABC-. O grupo PABC é conectado diretamente à posição N10. De preferência, o peptídeo conector autodesintegrante e o dipeptídeo juntos formam o grupo -NH-Fen-Lis-CO-NH-PABC-, que é ilustrado abaixo:



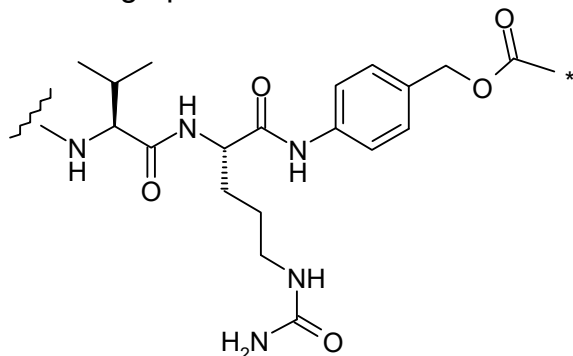
[0287]onde o asterisco indica o ponto de conexão para a posição N10, e a linha ondulada indica o ponto de conexão com a parte restante do peptídeo conector L¹ ou o ponto de conexão com A. De preferência, a linha ondulada indica o ponto de conexão com A. A cadeia lateral do aminoácido Lis pode ser protegida, por exemplo, com Box, Fmoc ou Alloc, como descrito acima.

[0288]Como alternativa, o peptídeo conector autodesintegrante e o dipeptídeo juntos formam o grupo -NH-Val-Ala-CO-NH-PABC-, que é ilustrado abaixo:



[0289]onde o asterisco e a linha ondulada são como definido acima.

[0290]Como alternativa, o peptídeo conector autodesintegrante e o dipeptídeo juntos formam o grupo -NH-Val-Cit-CO-NH-PABC-, que é ilustrado abaixo:



[0291]onde o asterisco e a linha ondulada são como definido acima.

[0292]Em uma concretização, A é uma ligação covalente. Assim, L¹ e o agente de ligação celular são conectados diretamente. Por exemplo, quando L¹ compreende uma sequência de aminoácidos contígua, o N-terminal da sequência pode se conectar diretamente ao agente de ligação celular.

[0293]Assim, quando A é uma ligação covalente, a conexão entre o agente de ligação celular e L¹ pode ser selecionada dentre:

[0294]-C(=O)H.

[0295]-C(=O)O-,
 [0296]-NHC(=O)-,
 [0297]-OC(=O)-,
 [0298]-OC(=O)O-,
 [0299]-NHC(=O)O-,
 [0300]-OC(=O)NH-,
 [0301]-NHC(=O)NH-,
 [0302]-C(=O)NHC(=O)-,
 [0303]-S-,
 [0304]-S-S-,
 [0305]-CH₂C(=O)-, e
 [0306]=N-NH-.

[0307]Um grupo amino de L¹ que se conecta ao agente de ligação celular pode ser o N-terminal de um aminoácido ou pode ser derivado de um grupo amino de uma cadeia lateral de aminoácido, por exemplo, uma cadeia lateral de aminoácido lisina.

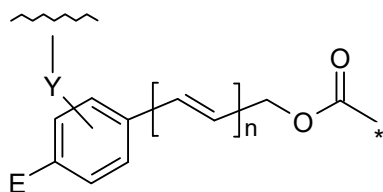
[0308]Um grupo carboxila de L¹ que se conecta ao agente de ligação celular pode ser o C-terminal de um aminoácido ou pode ser derivado de um grupo carboxila de uma cadeia lateral de aminoácido, por exemplo, uma cadeia lateral de aminoácido ácido glutâmico.

[0309]Um grupo hidroxila de L¹ que se conecta ao agente de ligação celular pode ser derivado de um grupo hidroxila de uma cadeia lateral de aminoácido, por exemplo, uma cadeia lateral de aminoácido serina.

[0310]Um grupo tiol de L¹ que se conecta ao agente de ligação celular pode ser derivado de um grupo tiol de uma cadeia lateral de aminoácido, por exemplo, uma cadeia lateral de aminoácido serina.

[0311]Os comentários acima em relação aos grupos amino, carboxila, hidroxila e tiol de L¹ também se aplicam ao agente de ligação celular.

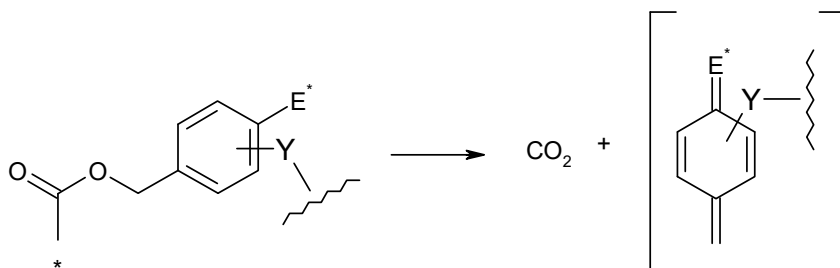
[0312] Em uma concretização, L^2 junto com $-OC(=O)-$ representa:



[0313] onde o asterisco indica o ponto de conexão com a posição N10, a linha ondulada indica o ponto de conexão com L^1 , n é de 0 a 3, Y é uma ligação covalente ou um grupo funcional, e E é um grupo ativável, por exemplo, por ação enzimática ou luz, para gerar assim uma unidade autodesintegrante. O anel fenileno é opcionalmente adicionalmente substituído por um, dois ou três substituintes como descrito aqui. Em uma concretização, o grupo fenileno é opcionalmente adicionalmente substituído por halo, NO_2 , R ou OR . De preferência, n é 0 ou 1, mais preferivelmente, 0.

[0314] E é selecionado de modo que o grupo seja suscetível à ativação, por exemplo, por luz ou pela ação de uma enzima. E pode ser $-NO_2$ ou ácido glicorônico. O primeiro pode ser suscetível à ação de uma nitroreductase, o último à ação de uma β -glucoronidase.

[0315] Nesta concretização, o peptídeo conector autodesintegrante permitirá a liberação do composto protegido quando E for ativado, prosseguindo ao longo das linhas ilustradas abaixo (para $n=0$):



[0316] onde o asterisco indica o ponto de conexão com a posição N10, E^+ é a forma ativada de E , e Y é como descrito acima. Esses grupos possuem a vantagem de separar o sítio de ativação do composto sendo protegido. Como descrito acima, o grupo fenileno pode ser opcionalmente adicionalmente substituído.

[0317]O grupo Y pode ser uma ligação covalente com L¹.

[0318]O grupo Y pode ser um grupo funcional selecionado dentre:

[0319]-C(=O)-

[0320]-NH-

[0321]-O-

[0322]-C(=O)NH-,

[0323]-C(=O)O-,

[0324]-NHC(=O)-,

[0325]-OC(=O)-,

[0326]-OC(=O)O-,

[0327]-NHC(=O)O-,

[0328]-OC(=O)NH-,

[0329]-NHC(=O)NH-,

[0330]-NHC(=O)NH,

[0331]-C(=O)NHC(=O)-, e

[0332]-S-.

[0333]Quando L¹ é um dipeptídeo, prefere-se que Y seja -NH- ou -C(=O)-, para desse modo formar uma ligação amida e entre L¹ e Y. Nesta concretização, a sequência de dipeptídeo não precisa ser um substrato para uma atividade enzimática.

[0334]Em outra concretização, A é um grupo espaçador. Assim, L¹ e o agente de ligação celular são conectados indiretamente.

[0335]L¹ e A podem ser conectados por uma ligação selecionada dentre:

[0336]-C(=O)NH-,

[0337]-C(=O)O-,

[0338]-NHC(=O)-,

[0339]-OC(=O)-,

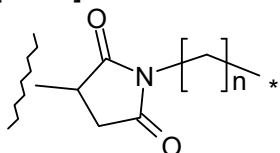
[0340]-OC(=O)O-,

[0341]-NHC(=O)O-,

[0342]-OC(=O)NH-, e

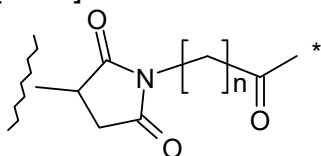
[0343]-NHC(=O)NH-.

[0344]Em uma concretização, o grupo A é:



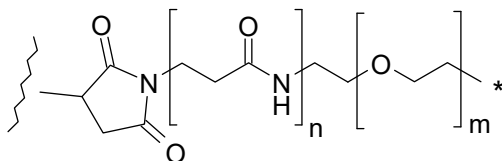
[0345]onde o asterisco indica o ponto de conexão com L^1 , a linha ondulada indica o ponto de conexão com o agente de ligação celular, e n é de 0 a 6. Em uma concretização, n é 5.

[0346]Em uma concretização, o grupo A é:



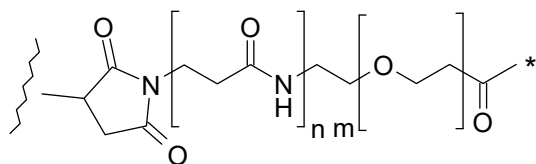
[0347]onde o asterisco indica o ponto de conexão com L^1 , a linha ondulada indica o ponto de conexão com o agente de ligação celular, e n é de 0 a 6. Em uma concretização, n é 5.

[0348]Em uma concretização, o grupo A é:



[0349]onde o asterisco indica o ponto de conexão com L^1 , a linha ondulada indica o ponto de conexão com o agente de ligação celular, e n é 0 ou 1, e m é de 0 a 30. Em uma concretização preferida, n é 1 e m é de 0 a 10, 1 a 8, de preferência, 4 a 8, e mais preferivelmente, de 4 a 8. Em outra concretização, m é de 10 a 30, e de preferência de 20 a 30. Como alternativa, m é de 0 a 50. Nesta concretização, m é, de preferência, de 10 a 40 e n é 1.

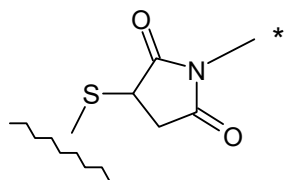
[0350]Em uma concretização, o grupo A é:



[0351]onde o asterisco indica o ponto de conexão com L^1 , a linha ondulada indica o ponto de conexão com o agente de ligação celular, e n é 0 ou 1, e m é de 0 a 30. Em uma concretização preferida, n é 1 e m é de 0 a 10, 1 a 8, de preferência, 4 a 8, e mais preferivelmente, de 4 a 8. Em outra concretização, m é de 10 a 30, e de preferência de 20 a 30. Como alternativa, m é de 0 a 50. Nesta concretização, m é, de preferência, de 10 a 40 e n é 1.

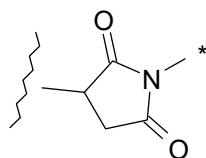
[0352]Em uma concretização, a conexão entre o agente de ligação celular e A se dá através de um resíduo tiol do agente de ligação celular e um grupo maleimida de A.

[0353]Em uma concretização, a conexão entre o agente de ligação celular e A é:



[0354]onde o asterisco indica o ponto de conexão com a parte restante de A e a linha ondulada indica o ponto de conexão com a parte restante do agente de ligação celular. Nesta concretização, o átomo S é tipicamente derivado do agente de ligação celular.

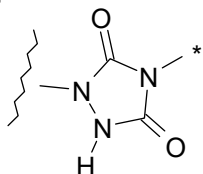
[0355]Em cada uma das concretizações acima, uma funcionalidade alternativa pode ser usada em vez do grupo derivado de maleimida apresentado abaixo:



[0356]onde a linha ondulada indica o ponto de conexão com o agente de

ligação celular como antes, e o asterisco indica a ligação com a parte restante do grupo A.

[0357] Em uma concretização, o grupo derivado de maleimida é substituído pelo grupo:



[0358] onde a linha ondulada indica o ponto de conexão com o agente de ligação celular, e o asterisco indica a ligação com a parte restante do grupo A.

[0359] Em uma concretização, o grupo derivado de maleimida é substituído por um grupo, que opcionalmente junto com o agente de ligação celular, é selecionado dentre:

[0360] -C(=O)NH-,

[0361] -C(=O)O-,

[0362] -NHC(=O)-,

[0363] -OC(=O)-,

[0364] -OC(=O)O-,

[0365] -NHC(=O)O-,

[0366] -OC(=O)NH-,

[0367] -NHC(=O)NH-,

[0368] -NHC(=O)NH,

[0369] -C(=O)NHC(=O)-,

[0370] -S-,

[0371] -S-S-,

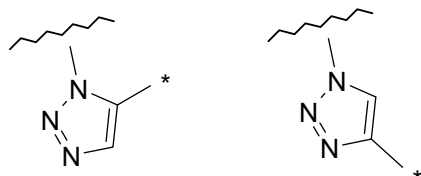
[0372] -CH₂C(=O)-

[0373] -C(=O)CH₂-,

[0374] =N-NH-, e

[0375] -NH-N=.

[0376] Em uma concretização, o grupo derivado de maleimida é substituído por um grupo, que opcionalmente junto com o agente de ligação celular, é selecionado dentre:



[0377] onde a linha ondulada indica tanto o ponto de conexão com o agente de ligação celular quanto a ligação com a parte restante do grupo A, e o asterisco indica o outro dentre o ponto de conexão com o agente de ligação celular ou a ligação com a parte restante do grupo A.

[0378] Outros grupos adequados para conectar L^1 ao agente de ligação celular são descritos na WO 2005/082023.

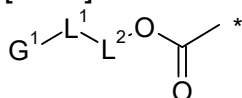
[0379] O grupo $R^{L'}$ pode ser derivado do grupo R^L . O grupo R^L pode ser convertido em um grupo $R^{L'}$ pela conexão de um agente de ligação celular a um grupo funcional de R^L . Outras etapas podem ser realizadas para converter R^L em $R^{L'}$. Essas etapas podem incluir a remoção de grupos protetores, quando presentes, ou a instalação de um grupo funcional apropriado.

R^L

[0380] Em uma concretização, R^L é um peptídeo conector para conexão com um agente de ligação celular.

[0381] Em uma concretização, o peptídeo conector é provido de um grupo funcional para formar uma conexão com um agente de ligação celular. Este pedido está particularmente relacionado aos grupos R^L que possuem uma ligação carbamato com a posição N10. A discussão do grupo de ligação em $R^{L'}$ acima também é relevante a seus precursores imediatos aqui.

[0382] Em uma concretização, R^L é um grupo:



[0383]onde o asterisco indica o ponto de conexão com a posição N10, G^1 é um grupo funcional para formar uma conexão com um agente de ligação celular, L^1 é um peptídeo conector, L^2 é uma ligação covalente, ou, junto com $-OC(=O)-$, forma um peptídeo conector autodesintegrante, e L^1 ou L^2 é um peptídeo conector clivável.

[0384] L^1 e L^2 são como definido acima em relação a $R^{L'}$. Referências à conexão com A podem ser interpretadas aqui como se referindo a uma conexão com G^1 .

[0385]Em uma concretização, onde L^1 compreende um aminoácido, a cadeia lateral desse aminoácido pode ser protegida. Qualquer grupo protetor adequado pode ser usado. Em uma concretização, os grupos protetores de cadeia lateral são removíveis com outros grupos protetores no composto, quando presentes. Em outras concretizações, os grupos protetores podem ser ortogonais aos outros grupos protetores na molécula, quando presentes.

[0386]Grupos protetores adequados para cadeias laterais de aminoácido incluem os grupos descritos no Catálogo Novabiochem 2006/2007. Grupos protetores para uso em um peptídeo conector lábil catepsina também são discutidos em Du bowchick et al.

[0387]Em certas concretizações da invenção, o grupo L^1 inclui um resíduo de aminoácido Lis. A cadeia lateral deste aminoácido pode ser protegida com um grupo protegido Boc ou Alloc. Um grupo protetor Boc é mais preferido.

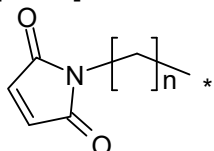
[0388]O grupo funcional G^1 forma um grupo conector A após reação com um agente de ligação celular.

[0389]Em uma concretização, o grupo funcional G^1 é ou compreende um grupo amino, ácido carboxílico, hidroxila, tiol ou maleimida para reação com um grupo apropriado no agente de ligação celular. Em uma concretização preferida, G^1 compreende um grupo maleimida.

[0390]Em uma concretização, o grupo G^1 é um grupo maleimida alquila. Este

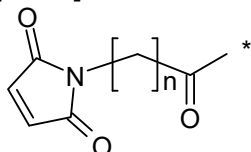
grupo é adequado para reação com grupos tiol, particularmente grupos tiol de cisteína, presentes no agente de ligação celular, por exemplo, presentes em um anticorpo.

[0391] Em uma concretização, o grupo G^1 é:



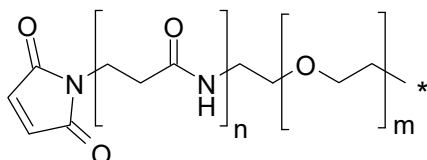
[0392] onde o asterisco indica o ponto de conexão com L^1 e n é de 0 a 6. Em uma concretização, n é 5.

[0393] Em uma concretização, o grupo G^1 é:



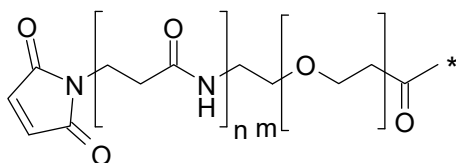
[0394] onde o asterisco indica o ponto de conexão com L^1 e n é de 0 a 6. Em uma concretização, n é 5.

[0395] Em uma concretização, o grupo G^1 é:



[0396] onde o asterisco indica o ponto de conexão com L^1 , n é 0 ou 1, e m é de 0 a 30. Em uma concretização preferida, n é 1 e m é de 0 a 10, 1 a 2, de preferência, 4 a 8, e mais preferivelmente, de 4 a 8. Como alternativa, m é de 0 a 50. Nesta concretização, m é, de preferência, de 10 a 40 e n é 1.

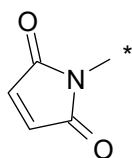
[0397] Em uma concretização, o grupo G^1 é:



[0398] onde o asterisco indica o ponto de conexão com L^1 , n é 0 ou 1, e m é de 0 a 30. Em uma concretização preferida, n é 1 e m é de 0 a 10, 1 a 8, de preferência,

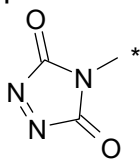
4 a 8, e mais preferivelmente, de 4 a 8. Como alternativa, m é de 0 a 50. Nesta concretização, m é, de preferência, de 10 a 40 e n é 1.

[0399]Em cada uma das concretizações acima, uma funcionalidade alternativa pode ser usada em vez do grupo derivado de maleimida apresentado abaixo:



[0400]onde o asterisco indica a ligação com a parte restante do grupo G.

[0401]Em uma concretização, o grupo derivado de maleimida é substituído pelo grupo:



[0402]onde o asterisco indica a ligação com a parte restante do grupo G.

[0403]Em uma concretização, o grupo maleimida é substituído por um grupo selecionado dentre:

[0404]-C(=O)OH,

[0405]-OH,

[0406]-NH₂,

[0407]-SH,

[0408]-C(=O)CH₂D, onde D é Cl, Br ou I,

[0409]-CHO,

[0410]-NHNH₂

[0411]-C≡CH, e

[0412]-N₃ (azida).

[0413]Em uma concretização, quando L¹ está presente, G¹ é -NH₂, -NHMe, -

COOH, -OH ou -SH.

[0414]Em uma concretização, quando L^1 está presente, G^1 é -NH₂ ou -NHMe. Qualquer um dos grupos pode ser o N-terminal de uma sequência de aminoácidos L^1 .

[0415]Em uma concretização, quando L^1 está presente, G^1 é -NH₂, e L^1 é uma sequência de aminoácidos -X₁-X₂-, como definido acima em relação a R^{10} .

[0416]Em uma concretização, quando L^1 está presente, G^1 é COOH. Este grupo pode ser o C-terminal de uma sequência de aminoácidos L^1 .

[0417]Em uma concretização, quando L^1 está presente, G^1 é OH.

[0418]Em uma concretização, quando L^1 está presente, G^1 é SH.

[0419]O grupo G^1 pode ser passível de conversão de um grupo funcional para outro. Em uma concretização, quando L^1 está presente, G^1 é -NH₂. Este grupo pode ser convertido em outro grupo G^1 compreendendo um grupo maleimida. Por exemplo, o grupo -NH₂ pode ser reagido com um ácido ou um ácido ativado (por exemplo, formas de N-succinimida) dos grupos G^1 compreendendo maleimida ilustrados acima.

[0420]O grupo G^1 pode, portanto, ser convertido em um grupo funcional que é mais apropriado para reação com um agente de ligação celular.

[0421]Em outras concretizações, R^L é um grupo que é um precursor para o peptídeo conector que é provido de um grupo funcional.

[0422]Como observado acima, em uma concretização, quando L^1 está presente, G^1 é -NH₂, -NHMe, -COOH, -OH ou -SH. Em uma concretização adicional, esses grupos são proporcionados em uma forma quimicamente protegida. A forma quimicamente protegida é, portanto, um precursor para o peptídeo conector que é provido de um grupo funcional.

[0423]Em uma concretização, G^1 é -NH₂ em uma forma quimicamente protegida. O grupo pode ser protegido com um grupo protetor carbamato. O grupo protetor carbamato pode ser selecionado dentre o grupo que consiste de:

[0424]Aloc, Fmoc, Boc, Troc, Teoc, Cbz e PNZ.

[0425]De preferência, quando G^1 é $-NH_2$, ele é protegido com um grupo Alloc ou Fmoc.

[0426]Em uma concretização, quando G^1 é $-NH_2$, ele é protegido com um grupo Fmoc.

[0427]O grupo químico protetor pode ser removido para proporcionar um grupo funcional para formar uma conexão com um agente de ligação celular. Opcionalmente, este grupo funcional pode então ser convertido em outro grupo funcional como descrito acima.

[0428]Em uma concretização, o grupo ativo é uma amina. Esta amina é, de preferência, a amina N-terminal de um peptídeo, e pode ser a mesma amina N-terminal dos dipeptídeos preferidos da invenção.

[0429]O grupo ativo pode ser reagido para produzir o grupo funcional que se pretende formar uma conexão com um agente de ligação celular.

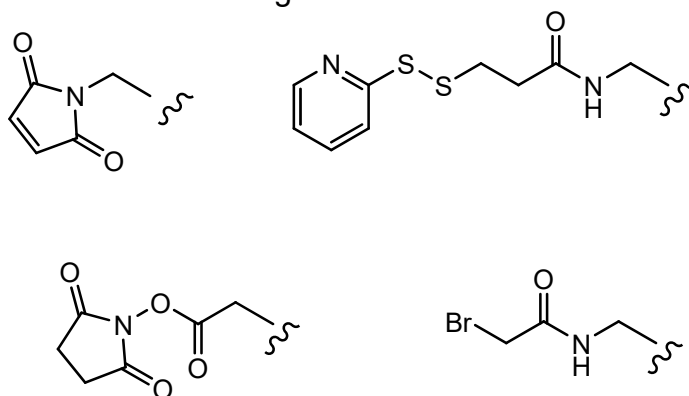
[0430]Em outras concretizações, o peptídeo conector é um precursor para o peptídeo conector contendo um grupo ativo. Nesta concretização, o peptídeo conector compreende o grupo ativo, que é protegido por meio de um grupo protetor. O grupo protetor pode ser removido para proporcionar o peptídeo conector contendo um grupo ativo.

[0431]Quando o grupo ativo é uma amina, o grupo protetor pode ser um grupo protetor amina, tal como os que são descritos em Green e Wuts.

[0432]O grupo protetor é, de preferência, ortogonal aos outros grupos protetores, quando presentes, no grupo R^L .

[0433]Em algumas concretizações, o peptídeo conector contém um grupo funcional eletrofílico para reação com um grupo funcional nucleofílico no agente de ligação celular. Grupos nucleofílicos em anticorpos incluem, sem a isto se limitar: (i) grupos amina N-terminal, (ii), grupos amina de cadeia lateral, por exemplo, lisina, (iii) grupos tiol de cadeia lateral, por exemplo, cisteína, e (iv) grupos amino ou hidroxila de

açúcar onde o anticorpo é glicosilado. Os grupos amina, tiol e hidroxila são nucleofílicos e capazes de reagir para formar ligações covalentes com grupos eletrofílicos em porções de peptídeo conector e reagentes de peptídeo conector incluindo: (i) grupos maleimida, (ii) dissulfetos ativados, (iii) ésteres ativos, tais como ésteres NHC (N-hidroxisuccinimida), ésteres HOBt (N-hidroxibenzotriazol), haloformatos e haletos de ácido; (iv) haletos de alquila e benzila, tais como haloacetamidas; e (v) aldeídos, cetonas, carboxila, e, alguns dos quais são exemplificados como se segue:



[0434] Certos anticorpos possuem dissulfetos intercadeia redutíveis, isto é, pontes de cisteína. Os anticorpos podem se tornar reativos para conjugação com reagentes de peptídeo conector por tratamento com um agente redutor, tal como DTT (ditiotreitól). Cada ponte de cisteína irá, dessa forma, formar teoricamente dois nucleófilos de tiol reativos. Grupos nucleofílicos adicionais podem ser introduzidos em anticorpos através da reação de lisinas com 2-iminotiolano (reagente de Trait), resultando na conversão de uma amina em tiol. Grupos tiol reativos podem ser introduzidos no anticorpo (ou fragmento do mesmo) pela introdução de um, dois, três, quatro ou mais resíduos de cisteína (por exemplo, preparação de anticorpos mutantes compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos de cisteína não-nativos). O documento US 7521541 ensina anticorpos geneticamente modificados pela introdução de aminoácidos de cisteína reativos.

[0435] Em algumas concretizações, um Peptídeo Conector tem um grupo

nucleofílico reativo que é reativo com um grupo eletrofílico presente em um anticorpo. Grupos eletrofílicos úteis em um anticorpo incluem, mas não se limitam a grupos aldeído e carbonila cetona. O heteroátomo de um grupo nucleofílico de um Peptídeo Conector pode reagir com um grupo eletrofílico em um anticorpo e formar uma ligação covalente com uma unidade de anticorpo. Grupos nucleofílicos úteis em um Peptídeo Conector incluem, mas não se restringem a hidrazida, oxima, amino, hidroxila, hidrazina, tiosemicarbazona, carboxilato de hidrazina e arilhidrazida. O grupo eletrofílico em um anticorpo proporciona um local conveniente para conexão com um Peptídeo Conector.

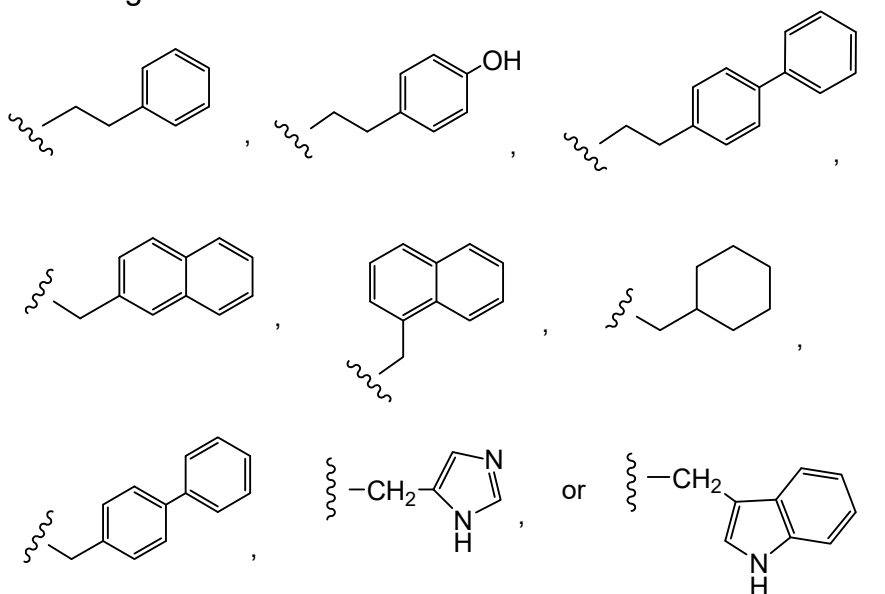
[0436]Outros grupos funcionais adequados para uso na formação de uma conexão entre L¹ e o agente de ligação celular são descritos na patente WO 2005/082023.

[0437]Os peptídeos conectores podem incluir porções peptídicas cliváveis por protease compreendendo uma ou mais unidades de aminoácido. Os reagentes de peptídeo de ligação podem ser preparados por métodos de síntese em fase sólida ou fase líquida (E. Schröder e K. Lübke, *The Peptides*, volume 1, pags. 76-136 (1965) Academic Press) que são bem conhecidos na área de química de peptídeos, inclusive química de t-BOC (Geiser et al "Automation of solid-phase peptide synthesis" em *Macromolecular Sequencing and Synthesis*, Alan R. Liss, Inc., 1988, pags. 199-218) e química Fmoc/HBTU (Fields, G. e Noble, R. (1990) "Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenylmethoxycarbonyl amino acids", *Int. J. Peptide Protein Res.* 35:161-214), em um sintetizador automatizado, tal como o *Rainin Symphony Peptide Synthesizer* (Protein Technologies, Inc., Tucson, AZ), ou o Modelo 433 (Applied Biosystems, Foster City, CA).

[0438]Exemplos de peptídeos conectores de aminoácidos incluem um dipeptídeo, um tripeptídeo, um tetrapeptídeo ou um pentapeptídeo. Exemplos de dipeptídeos incluem: valina-citrulina (vc ou val-cit), analina-fenilalanina (af ou ala-fen).

Tripeptídeos ilustrativos incluem: glicina-valina-citrulina (gli-val-cit) e glicina-glicina-glicina (gli-gli-gli). Resíduos de aminoácidos que compreendem um componente de peptídeo conector de aminoácido incluem os de ocorrência natural, bem como aminoácidos secundários e análogos de aminoácidos que não são de ocorrência natural, tal como citrulina. Os componentes de peptídeo conector de aminoácido podem ser projetados e otimizados em sua seletividade para clivagem enzimática por enzimas específicas, por exemplo, uma protease associada a tumor, catepsina B, C e D, ou uma protease de plasmina.

[0439]Cadeias laterais de aminoácido incluem as de ocorrência natural, bem como aminoácidos secundários e análogos de aminoácidos de ocorrência natural, tal como citrulina. Cadeias laterais de aminoácidos incluem hidrogênio, metil, isopropil, isobutil, *sec*-butil, benzil, *p*-hidroxibenzil, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCHO}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCHO}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$, 2-piridilmetil-, 3-piridilmetil-, 4-piridilmetil-, fenil, ciclohexil, bem como as seguintes estruturas:

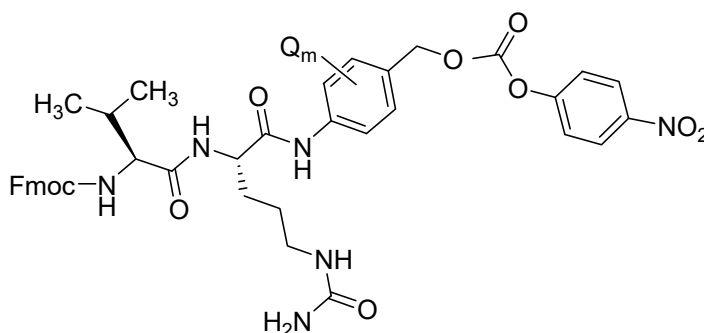


[0440]Quando as cadeias laterais de aminoácido incluem outro que não

hidrogênio (glicina), o átomo de carbono ao qual a cadeia lateral de aminoácido é ligada é quiral. Cada átomo de carbono ao qual a cadeia lateral de aminoácido é ligada está independentemente na configuração (S) ou (R), ou uma mistura racêmica. Os reagentes de peptídeo conector-fármaco podem, assim, ser enantiomericamente puros, racêmicos ou diastereoméricos.

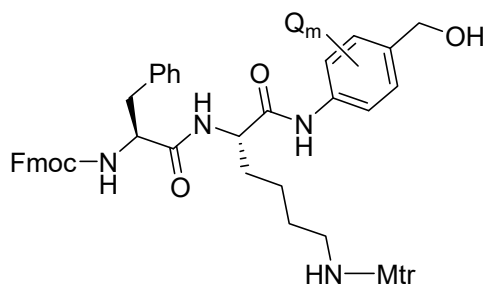
[0441]Em concretizações ilustrativas, as cadeias laterais de aminoácidos são selecionadas dentre as de aminoácidos naturais e não-naturais, incluindo alanina, ácido 2-amino-2-ciclohexilacético, ácido 2-amino-2-fenilacético, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutâmico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, norleucina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina, valina, ácido γ -aminobutírico, ácido α,α -dimetil γ -aminobutírico, ácido β,β -dimetil γ -aminobutírico, ornitina e citrulina (Cit).

[0442]Um reagente de peptídeo conector dipeptídico valina-citrulina (val-cit ou vc) ilustrativo útil para construir uma porção de fármaco PBD-peptídeo conector para conjugação com um agente de ligação celular, por exemplo, um anticorpo, contendo um espaçador autodesintegrante para-aminobenzilcarbamoíla (PAB) possui a estrutura.



[0443]onde Q é alquila C₁-C₈, -O-(alquila C₁-C₈), -halogênio, -NO₂ ou -CN; e m é um número inteiro que varia de 0 a 4.

[0444]Um reagente de conector dipeptídico fen-lis (Mtr) ilustrativo contendo um grupo p-aminobenzila pode ser preparado de acordo com Dubowchik, et al. (1997) *Tetrahedron Letters*, 38:5257-60, e tem a estrutura:

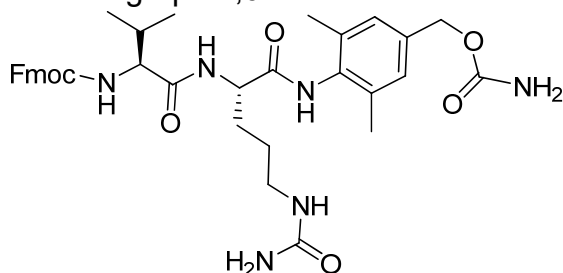


[0445]onde Mtr é mono-4-metoxitritil, Q é alquila C₁–C₈, -O-(alquila C₁–C₈), -halogênio, -NO₂ ou -CN; e m é um número inteiro que varia de 0 a 4.

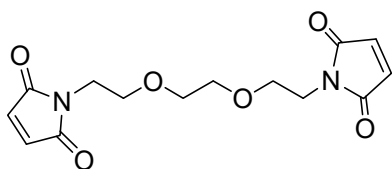
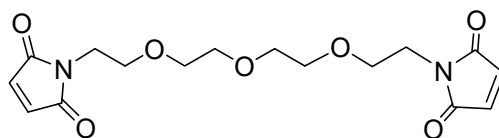
[0446]O “peptídeo conector autodesintegrante” PAB (para-aminobenziloxicarbonil) conecta a porção de fármaco ao anticorpo fármaco-anticorpo (Carl et al (1981) J. Med. Chem. 24:479-480; Chakravarty et al (1983) J. Med. Chem. 26:638-644; US 6214345; US20030130189; US20030096743; US6759509; US20040052793; US6218519; US6835807; US6268488; US20040018194; WO98/13059; US20040052793; US6677435; US5621002; US20040121940; WO2004/032828). Outros exemplos de espaçadores autodesintegrantes além da PAB incluem, sem a isto se limitar: (i) compostos aromáticos que são eletronicamente similares ao grupo PAB, tal como derivados de 2-aminoimidazol-5-metanol (Hay et al. (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237), tiazóis (US 7375078), múltiplas unidades de PAB alongadas (de Groot et al (2001) J. Org. Chem. 66:8815-8830); e orto ou para-aminobenzilacetais; e (ii) análogos PAB de estirila homologados (US 7223837). Podem ser usados espaçadores que passam por ciclização após hidrólise da ligação amida, tais como amidas de ácido 4-aminobutírico substituídas e não-substituídas (Rodrigues et al (1995) Chemistry Biology 2:223), sistemas de anéis biciclo[2.2.1] e biciclo[2.2.2] substituídos (Storm et al (1972) J. Amer. Chem. Soc. 94:5815) e amidas de ácido 2-aminofenilpropionico (Amsberry, et al (1990) J. Org. Chem. 55:5867). A eliminação de fármacos contendo amina que são substituídos em glicina (Kingsbury et al (1984) J. Med. Chem. 27:1447) também são exemplos de espaçadores autodesintegrantes úteis no ADC.

[0447]Em uma concretização, um reagente análogo PAB dipeptídico valina-

citrulina tem um grupo 2,6 dimetil fenila e tem a estrutura:



[0448] Reagentes de peptídeo conector úteis para os conjugados fármaco-anticorpo da invenção incluem, mas não se restringem a: BMPEO, BMPs, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, sulfo-EMCS, sulfo-GMBS, sulfo-KMUS, sulfo-MBS, sulfo-SIAB, sulfo-SMCC, e sulfo-SMPB e SVSB (benzoato de succinimidil-(4-vinilsulfona)), e reagentes de bis-maleimida: DTME, BMB, BMDb, BMH, BMOE, 1,8-bis-maleimidodietilenoglicol (BM(PEO)₂), e 1,11-bis-maleimidotrietilenoglicol (BM(PEO)₃), os quais se encontram comercialmente disponíveis por intermédio da Pierce Biotechnology, Inc., ThermoScientific, Rockford, IL, e através de outros fornecedores de reagentes. Os reagentes de bis-maleimida permitem a conexão de um grupo tiol livre de um resíduo de cisteína de um anticorpo a uma porção de fármaco contendo tiol, marcador ou peptídeo conector intermediário de forma sequencial ou simultânea. Outros grupos funcionais além da maleimida, que são reativos com um grupo tiol de um anticorpo, porção de fármaco PBD ou intermediário de peptídeo conector incluem iodoacetamida, bromoacetamida, vinil piridina, dissulfeto, piridil dissulfeto, isocianato e isotiocianato.

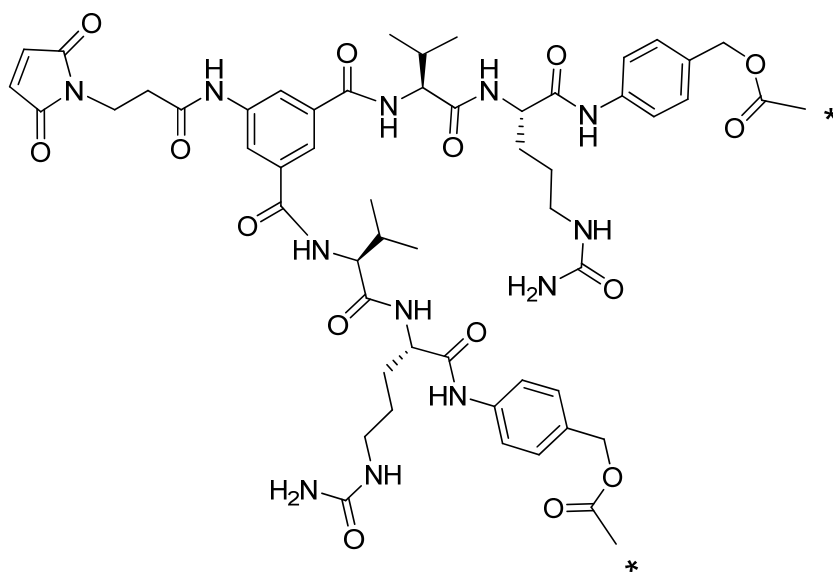
BM(PEO)₂BM(PEO)₃

[0449] Outras concretizações de reagentes de peptídeo conector são: pentanoato de N-succinimidil-4-(2-piridiltio) (SPP), propionato de N-succinimidil-3-(2-

piridilditio) (SPDP, Carlsson et al (1978) *Biochem. J.* 173:723-737), succinimidil-4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1-carboxilato (SMCC), iminotiolano (IT), derivados bifuncionais de imidoésteres (tal como adipimidato de dimetila HCl), ésteres ativos (tal como suberato de disuccinimidila), aldeídos (tal como glutaraldeído), compostos bis-azido (tal como hexanodiamina bis(p-azidobenzoil)), derivados de bis-diazônio (tal como bis-(p-diazoniobenzoil)-etilenodiamina), diisocianatos (tal como tolueno 2,6-diisocianato), e compostos de flúor bis-ativos (tal como 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzeno). Reagentes de conector peptídico úteis também podem ser obtidos por meio de outras fontes comerciais, tal como Molecular Biosciences Inc.(Boulder, CO), ou sintetizados de acordo com procedimentos descritos no Toki et al (2002) *J. Org. Chem.* 67:1866-1872; US 6214345; WO 02/088172; US 2003130189; US2003096743; WO 03/026577; WO 03/043583; e WO 04/032828.

[0450]O Peptídeo Conector pode ser um peptídeo conector do tipo dendrítico para conexão covalente de mais de uma porção de fármaco através de uma porção de peptídeo conector multifuncional ramificada a um anticorpo (US 2006/116422; US 2005/271615; de Groot et al (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:4490-4494; Amir et al (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:4494-4499; Shamis et al (2004) *J. Am. Chem. Soc.* 126:1726-1731; Sun et al (2002) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12:2213-2215; Sun et al (2003) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11:1761-1768; King et al (2002) *Tetrahedron Letters* 43:1987-1990). Os peptídeos conectores dendríticos podem aumentar a razão molar do fármaco ao anticorpo, isto é, carregamento, que está relacionado à potência do ADC. Assim, quando um anticorpo carrega apenas um grupo tiol de cisteína reativo, uma multiplicidade de porções de fármaco podem ser conectadas através de um peptídeo conector dendrítico ou ramificado.

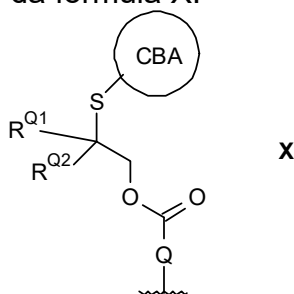
[0451]Uma concretização ilustrativa de um peptídeo conector do tipo dendrítico possui a estrutura:



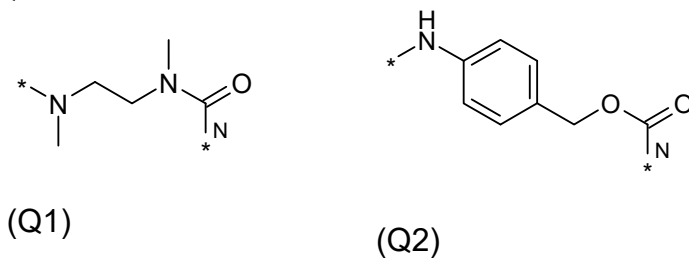
[0452] onde o asterisco indica o ponto de conexão com a posição N10 de uma porção PBD.

[0453] *Certas Concretizações de $R^L/R^{L'}$*

[0454] Em certas concretizações dos conjugados da presente invenção, $L-R^{L'}$ pode ser da fórmula X:



[0455] onde Q é selecionado dentre uma ligação única, e um grupo das fórmulas Q1 ou Q2:



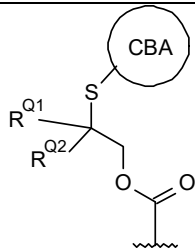
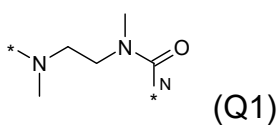
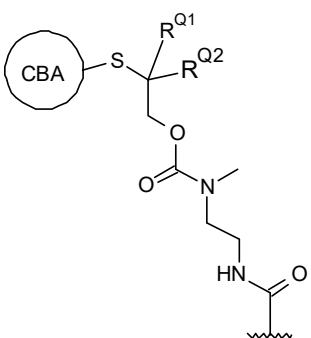
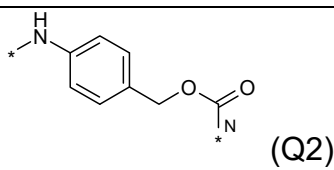
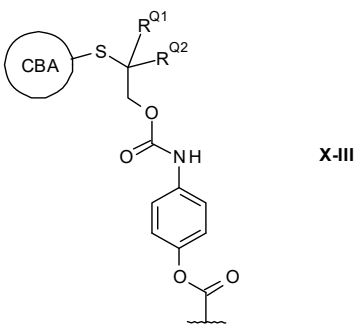
[0456] onde N mostra onde o grupo se liga ao N10 da porção PBD;

[0457] R^{Q1} e R^{Q2} são independentemente selecionados dentre H e metila, ou juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam um grupo

ciclopropileno; e

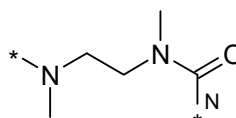
[0458]CBA representa o agente de ligação celular.

[0459]Assim, o grupo da fórmula X é selecionado dentre as seguintes fórmulas X-I, X-II e X-III, dependendo de Q:

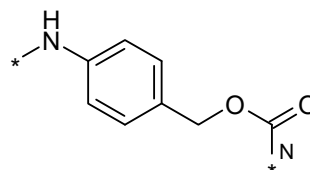
Q	X
Ligação simples	 <p style="text-align: right;">X-I</p>
 <p style="text-align: right;">(Q1)</p>	 <p style="text-align: right;">X-II</p>
 <p style="text-align: right;">(Q2)</p>	 <p style="text-align: right;">X-III</p>

[0460]Em algumas concretizações, R^{Q1} e R^{Q2} são H. Em outras concretizações, R^{Q1} e R^{Q2} são metila. Em concretizações adicionais, um dentre R^{Q1} e R^{Q2} é H e o outro é metila; Nessas concretizações, o átomo de carbono ao qual eles são ligados é um centro quiral.

[0461]Em algumas concretizações, Q é uma ligação simples.

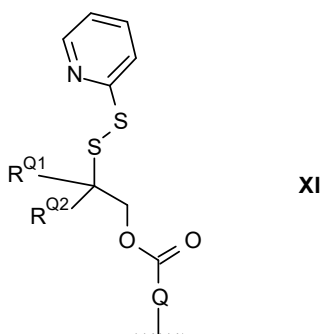


[0462]Em outras concretizações, Q é **(Q1)**.



[0463] Em concretizações adicionais, Q é (Q2).

[0464] Conjugados onde L-R^{L'} é da fórmula X podem ser formados a partir de compostos em que R^L é da fórmula XI:



[0465] em que R^{Q1}, R^{Q2} e Q são como definido para o grupo da fórmula X.

[0466] As preferências expressadas para o grupo da fórmula X se aplicam igualmente à fórmula XI.

Agente de Ligação Celular

[0467] Um agente de ligação celular pode ser de qualquer tipo, e inclui peptídeos e não-peptídeos. Estes podem incluir anticorpos ou um fragmento de um anticorpo que contém pelo menos um sítio de ligação, linfocinas, hormônios, fatores de crescimento, moléculas de transporte de nutrientes ou qualquer outra molécula ou substância de ligação celular.

Peptídeos

[0468] Em uma concretização, o agente de ligação celular é um peptídeo linear ou cíclico compreendendo de 4 a 30, de preferência de 6 a 20 resíduos de aminoácidos contíguos. Nesta concretização, prefere-se que um agente de ligação celular seja ligado a um composto de pirrolobenzodiazepina monomérico ou dimérico.

[0469] Em uma concretização, o agente de ligação celular compreende um peptídeo que se liga à integrina $\alpha_v\beta_6$. O peptídeo pode ser seletivo para $\alpha_v\beta_6$ sobre XYS.

[0470]Em uma concretização, o agente de ligação celular compreende o polipeptídeo A20FMDV-Cis. O A20FMDV-Cis tem a sequência: NAVPNLRGDLQVLAQKVARTC. Como alternativa, uma variante da sequência A20FMDV-Cis pode ser usada em que um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou dez resíduos de aminoácidos são substituídos por outro resíduo de aminoácido. Além do mais, o polipeptídeo pode ter a sequência NAVXXXXXXXXXXXXXXXXXRTC.

Anticorpos

[0471]O termo “anticorpo”, aqui, é usado em seu sentido mais amplo e abrange especificamente anticorpos monoclonais, anticorpos policlonais, dímeros, multímeros, anticorpos multispecíficos (por exemplo, anticorpos biespecíficos), e fragmentos de anticorpos, contanto que exibam a atividade biológica desejada (Miller *et al* (2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861). Os anticorpos podem ser murinos, humanos, humanizados, quiméricos ou derivados de outras espécies. Um anticorpo é uma proteína gerada pelo sistema imunológico que é capaz de reconhecer e se ligar a um antígeno específico. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology, 5th Ed.*, Garland Publishing, Nova Iorque). Um antígeno alvo geralmente possui muitos sítios de ligação, também chamados de epítomos, reconhecidos por CDRs em múltiplos anticorpos. Cada anticorpo que se liga especificamente a um epítomo diferente tem uma estrutura diferente. Assim, um antígeno pode ter mais de um anticorpo correspondente. Um anticorpo inclui uma molécula de imunoglobulina de sequência inteira ou uma parte imunologicamente ativa de uma molécula de imunoglobulina de sequência inteira, isto é, uma molécula que contém um sítio de ligação de antígeno que se liga imuno especificamente a um antígeno de um alvo de interesse ou parte do mesmo, tais alvos incluindo, mas sem a isto se restringir, células cancerosas ou células que produzem anticorpos autoimunes associados a uma doença autoimune. A imunoglobulina pode ser de qualquer tipo (*por*

exemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, and IgA), class (e.g. IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 and IgA2) ou subclasse de molécula de imunoglobulina. As imunoglobulinas podem ser derivadas de qualquer espécie, inclusive de origem humana, murina ou de coelhos.

[0472]Os “fragmentos de anticorpos” compreendem uma parte de um anticorpo de sequência completa, geralmente variável ou de ligação a antígeno do mesmo. Exemplos de fragmentos de anticorpos incluem fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ e scFv; diácorpos; anticorpos lineares; fragmentos produzidos por uma biblioteca de expressão Fab, anticorpos anti-idiotípicos (anti-Id), CDR (região determinante de complementaridade), e fragmentos de ligação a epítipo de qualquer um dos acima que se liguem imuno especificamente a antígenos de células cancerígenas, antígenos virais ou antígenos microbianos, moléculas de anticorpo de cadeia única; e anticorpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticorpos.

[0473]O termo “anticorpo monoclonal”, como usado aqui, refere-se a um anticorpo obtido a partir de uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, isto é, os anticorpos individuais compreendendo a população são idênticos, exceto por possíveis mutações de ocorrência natural que podem estar presentes em quantidades menores. Os anticorpos monoclonais são altamente específicos, sendo direcionados a um único sítio antigênico. Além do mais, em contraste às preparações de anticorpos policlonais que incluem diferentes anticorpos direcionados a diferentes determinantes (epítopos), cada anticorpo monoclonal é direcionado a um único determinante no antígeno. Além de sua especificidade, os anticorpos monoclonais são vantajosos pelo fato de poderem ser sintetizados sem contaminação por outros anticorpos. O modificador “monoclonal” indica o caráter do anticorpo como sendo obtido a partir de uma população de anticorpos substancialmente homogênea, e não deve ser interpretado como exigindo a produção do anticorpo por qualquer método em particular. Por exemplo, os anticorpos monoclonais a serem usados de acordo com a presente invenção podem ser formados

pelo método do hibridoma descrito pela primeira vez por Kohler *et al* (1975) *Nature* 256:495, ou podem ser formados por métodos de DNA recombinante (vide a US 4816567). Os anticorpos monoclonais também podem ser isolados das bibliotecas de anticorpos de fago usando as técnicas descritas em Clackson *et al* (1991) *Nature*, 352:624-628; Marks *et al* (1991) *J. Mol. Biol.*, 222:581-597 ou a partir de camundongos transgênicos carregando um sistema de imunoglobulinas totalmente humano (Lonberg (2008) *Curr. Opin.* 20(4):450-459).

[0474]Os anticorpos monoclonais aqui apresentados incluem especificamente anticorpos "quiméricos" nos quais uma parte da cadeia pesada e/ou leve é idêntica ou homóloga a sequências correspondentes em anticorpos derivados de uma espécie em particular ou pertencentes a uma classe ou subclasse de anticorpos em particular, enquanto que o restante da(s) cadeia(s) é idêntico ou homólogo a sequências correspondentes em anticorpos derivados de outras espécies ou pertencentes a outra classe ou subclasse de anticorpos, bem como fragmentos de tais anticorpos, contanto que apresentem a atividade biológica desejada (US 4816567; and Morrison *et al* (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855). Os anticorpos quiméricos incluem anticorpos "primatizados" compreendendo sequências de ligação a antígeno de domínio variável derivadas de um primata não-humano (por exemplo, Macaco do Velho Mundo ou Macaco) e sequências de região constante humana.

[0475]Um "anticorpo intacto", aqui, é aquele que compreende um domínio VL e VH, bem como um domínio constante de cadeia leve (CL) e domínios constantes de cadeia pesada, CH1, CH2 e CH3. Os domínios constantes podem ser domínios constantes de sequência nativa (por exemplo, domínios constantes de sequência nativa humana) ou uma variante de sequência de aminoácidos da mesma. O anticorpo intacto pode ter uma ou mais "funções efetoras" que se referem às atividades biológicas que podem ser atribuídas à região Fc (uma região Fc de sequência nativa ou uma região Fc variante de sequência de aminoácidos) de um anticorpo. Exemplos

de funções efetoras de anticorpo incluem ligação a C1q; citotoxicidade dependente de complemento; ligação a receptor Fc; citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC); fagocitose; e infra-regulação dos receptores de superfície celular, tal como o receptor de células B e BCR.

[0476]Dependendo da sequência de aminoácidos do domínio constante de suas cadeias pesadas, os anticorpos intactos podem ser atribuídos a diferentes “classes”. Há cinco classes principais de anticorpos intactos: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, e vários destes podem ser adicionalmente divididos em “subclasses” (isótipos), por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA e IgA2. Os domínios constantes de cadeia pesada que correspondem às diferentes classes de anticorpos são chamados de α , δ , ϵ , γ e μ , respectivamente. As estruturas de subunidade e configurações tridimensionais das diferentes classes de imunoglobulinas são bem-conhecidas.

Humanização

[0477]Técnicas para reduzir a imunogenicidade *in vivo* de um fragmento de anticorpo ou anticorpo não-humano incluem as que são chamadas de “humanização”.

[0478]Um “anticorpo humanizado” se refere a um polipeptídeo compreendendo pelo menos uma parte de uma região variável modificada de um anticorpo humano em que uma parte da região variável, de preferência uma parte substancialmente menor do que o domínio variável humano intacto, foi substituída pela sequência correspondente de uma espécie não-humana e em que a região variável modificada é ligada a pelo menos outra parte de outra proteína, de preferência a região constante de um anticorpo humano. A expressão “anticorpos humanizados” inclui anticorpos humanos nos quais um ou mais resíduos de aminoácidos determinantes de complementaridade (“CDR”) e/ou um ou mais resíduos de aminoácido de região do arcabouço (“FW” ou “FR”) são substituído por resíduos de aminoácido de sítios análogos em roedores e outros anticorpos não-humanos. A expressão “anticorpo humanizado” também inclui uma variante de sequência de

aminoácido de imunoglobulina ou fragmento da mesma que compreende uma FR contendo substancialmente a sequência de aminoácido de uma imunoglobulina humana e uma CDR tendo substancialmente a sequência de aminoácido de uma imunoglobulina não-humana.

[0479]Formas “humanizadas” de anticorpos não-humanos (por exemplo, murinos) são anticorpos quiméricos que contêm uma sequência mínima derivada da imunoglobulina não-humana. Como alternativa, visto de outra forma, um anticorpo humanizado é um anticorpo humano que também contém sequências selecionadas de anticorpos não-humanos (por exemplo, murinos) em vez das sequências humanas. Um anticorpo humanizado pode incluir substituições de aminoácido conservadoras ou resíduos não-naturais da mesma espécie ou de espécies diferentes que não alterem significativamente sua atividade biológica e/ou de ligação. Tais anticorpos são anticorpos quiméricos que contêm uma sequência mínima derivada de imunoglobulinas não-humanas.

[0480]Existem diversas técnicas de humanização, incluindo “enxertia de CDR”, “seleção guiada”, “desimunização”, “revestimento de superfície” (também conhecida como “revestimento”), “anticorpos compósitos”, “Otimização do Conteúdo da Cadeia Humana” e embaralhamento de arcabouço (*framework shuffling*).

Enxertia de CDR

[0481]Nesta técnica, os anticorpos humanizados são imunoglobulinas humanas (anticorpo destinatário) nas quais resíduos de uma região determinante de complementaridade (CDR) do anticorpo destinatário são substituídos por resíduos de uma CDR de uma espécie não-humana (anticorpo doador), tal como um camundongo, rato, camelo, bovino, cabra ou coelho contendo as propriedades desejadas (de fato, as CDRs não-humanas são “enxertadas” na estrutura (framework) humana). Em alguns casos, os resíduos da região estrutural (FR) da imunoglobulina humana são substituídos por resíduos não-humanos correspondentes (isso pode acontecer

quando, por exemplo, um resíduo FR específico tem efeito significativo sobre a ligação ao antígeno).

[0482]Além do mais, os anticorpos humanizados podem compreender resíduos que não são encontrados no anticorpo destinatário nem nas sequências estruturais ou CDR importadas. Essas modificações são feitas para refinar e maximizar adicionalmente o desempenho do anticorpo. Assim, Em geral, um anticorpo humanizado irá compreender todos de pelo menos um, e em um aspecto dois domínios variáveis, nos quais todos os laços hipervariáveis correspondem aos de uma imunoglobulina não-humana e todas ou substancialmente todas as regiões FR são as de uma sequência de imunoglobulina humana. O anticorpo humanizado opcionalmente também irá compreender pelo menos uma parte de uma região constante de imunoglobulina (Fc), tipicamente a de uma imunoglobulina humana.

Seleção guiada

[0483]O método consiste em combinar o domínio V_H ou V_L de um dado anticorpo não-humano específico para um epítopo em particular com uma biblioteca de V_H ou V_L humana e domínios V humanos específicos são selecionados contra o antígeno de interesse. Este V_H humano selecionado é então combinado com uma biblioteca V_L para gerar uma combinação $VH \times VL$ completamente humana. O método é descrito em Nature Biotechnology (N.Y.) 12, (1994) 899-903.

Anticorpos compósitos

[0484]Neste método, dois ou mais segmentos da sequência de aminoácidos de um anticorpo humano são combinados dentro da molécula de anticorpo final. Eles são construídos pela combinação de múltiplos segmentos de sequência V_H e V_L humanos em combinações que limitam ou evitam epítomos de células T humanas nas regiões V dos anticorpos compósitos finais. Quando necessário, os epítomos de células T são limitados ou evitados trocando segmentos de região V que contribuem para ou codificam um epítopo de célula T com segmentos alternativos que evitam

epítomos de células T. Este método é descrito na patente US 2008/0206239 A1.

Desimunização

[0485]Este método envolve a remoção de epítomos de células T humanas (ou de outras espécies secundárias) das regiões V do anticorpo terapêutico (ou outra molécula). A sequência da região V de anticorpos terapêuticos é analisada quanto à presença de motivos de ligação de classe II MHC, por exemplo, por comparação com bases de dados de motivos de ligação a MHC (tal como a base de dados “motifs” hospedada em www.wehi.edu.au). Como alternativa, motivos de ligação de classe II MHC podem ser identificados usando métodos de segmentação computacional, tais como os arquitetados por Altuvia et al. (J. Mol. Biol. 249 244-250 (1995)); nesses métodos, peptídeos sobrepostos consecutivos das sequências de região V são testados quando a suas energias de ligação para proteínas de classe II MHC. Esses dados podem então ser combinados com informações sobre outras características de sequência que se relacionam a peptídeos apresentados com êxito, tal como anfipaticidade, motivos de Rothbard e sítios de clivagem para catepsina B e outras enzimas de processamento.

[0486]Uma vez que epítomos de células T de espécies secundárias (por exemplo, humanas) potenciais tenham sido identificados, eles são eliminados pela alteração de um ou mais aminoácidos. Os aminoácidos modificados estão geralmente dentro do próprio epítomo de células T, mas também podem ser adjacentes ao epítomo em termos da estrutura primária ou secundária da proteína (e, portanto, podem não ser adjacentes na estrutura primária). Mais tipicamente, a alteração é a título de substituição, mas, em algumas circunstâncias, a adição ou deleção de aminoácidos será mais apropriada.

[0487]Todas as alterações podem ser realizadas pela tecnologia de DNA recombinante, de modo que a molécula final possa ser preparada pela expressão a partir de um hospedeiro recombinante usando métodos bem consolidados, como a

Mutagênese Direcionada ao Sítio. No entanto, o uso de química de proteínas ou quaisquer outros meios de alteração molecular também é possível.

Revestimento (*surfacing*)

Este método envolve:

(a)determinar a estrutura conformacional da região variável do anticorpo não-humano (por exemplo, de roedor) (ou fragmento do mesmo) mediante a construção de um modelo tridimensional da região variável do anticorpo não-humano;

(b)gerar alinhamentos de sequência usando distribuições de acessibilidade relativa a partir da estruturas cristalográficas de raios X de um número suficiente de cadeias pesadas e leves da região variável de anticorpo humano e não-humano para fornecer um conjunto de posições de estrutura de cadeia leve e pesada em que as posições de alinhamento são idênticas em 98% do número suficiente de cadeias pesadas e leves de anticorpos não-humanos;

(c)definir, para o anticorpo não-humano a ser humanizado, um conjunto de resíduos de aminoácidos expostos na superfície de cadeia leve e pesada usando o conjunto de posições estruturais geradas na etapa (b);

(d)identificar, a partir de sequências de aminoácidos de anticorpo humano, um conjunto de resíduos de aminoácidos expostos na superfície de cadeia leve e pesada que é mais diretamente idêntico ao conjunto de resíduos de aminoácido expostos na superfície definido na etapa (c), em que a cadeia pesada e leve do anticorpo humano é ou não emparelhada naturalmente;

(e)substituir, na sequência de aminoácidos do anticorpo não-humano a ser humanizado, o conjunto de resíduos de aminoácido expostos na superfície de cadeia pesada e leve definido na etapa (c) com o conjunto de resíduos de aminoácido expostos na superfície de cadeia pesada e leve identificado na etapa (d);

(f)construir um modelo tridimensional da região variável do anticorpo não-humano resultante da substituição especificada na etapa (e);

(g)identificar, mediante a comparação dos modelos tridimensionais construídos nas etapas (a) e (f), quaisquer resíduos de aminoácidos dos conjuntos identificados nas etapas (c) ou (d), que estejam dentro de 5 Angstroms de qualquer átomo de qualquer resíduo das regiões de determinação de complementaridade do anticorpo não-humano a ser humanizado; e

(h)alterar quaisquer resíduos identificados na etapa (g) do resíduo de aminoácido humano para o não-humano original para, dessa forma, definir um conjunto de humanização de anticorpo não-humano de resíduos de aminoácidos expostos na superfície; com a condição de que (a) não precisa ser realizada primeiro, mas deve ser realizada antes da etapa (g).

Superhumanização

[0488]O método compara a sequência não-humana com o repertório de genes da linha germinativa humana funcional. Essas estruturas canônicas de codificação de genes humanos idênticas ou intimamente relacionadas às sequências não-humanas são selecionadas. Esses genes humanos selecionados com a maior homologia dentro das CDRs são escolhidos como doadores FR. Finalmente, as CDRs não-humanas são enxertadas nessas FRs humanas. Este método é descrito na patente WO 2005/079479 A2.

Human String Content Optimization

[0489]Este método compara a sequência não-humana (por exemplo, camundongo) com o repertório dos genes da linha germinativa humana e as diferenças são marcas como Human String Content (HSC) que quantifica uma sequência no nível de epítomos de células T/MHC em potencial. A sequência alvo é então humanizada pela maximização de seu HSC em vez de usar uma medição de identidade global para gerar múltiplas variantes humanizadas diversas (descrito em Molecular Immunology, 44, (2007) 1986–1998).

Framework Shuffling

[0490]As CDRs do anticorpo não-humano são fusionadas in-frame a poças cDNA abrangendo todas as estruturas de gene da linha germinativa humana de cadeia leve e pesada conhecidas. Os anticorpos humanizados são então selecionados, por exemplo, pelo “panning” da biblioteca de anticorpos exibida em fago. Isto é descrito em *Methods* 36, 43-60 (2005).

[0491]Exemplos de agentes de ligação celular incluem os agentes descritos para uso na patente WO 2007/085930, a qual é incorporada neste.

[0492]Antígenos associados a tumor e anticorpos cognatos para uso nas concretizações da presente invenção são listados abaixo.

ANTÍGENOS ASSOCIADOS A TUMORES E ANTICORPOS COGNATOS

(tipo de receptor de proteína morfogenética óssea IB)

Nucleotídeo

[0494]Número de acesso ao Genbank NM_001203

[0495]Número de versão do Genbank NM_001203.2 GI:169790809

[0496]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 23, 2012 02:06 PM

Polipeptídeo

[0497]Número de acesso ao Genbank NP_001194

[0498]Número de versão do Genbank NP_001194.1 GI:4502431

[0499]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 23, 2012 02:06 PM

Referências Cruzadas

[0500]Iten Dijke, P., *et al Science* 264 (5155): 101-104 (1994), *Oncogene* 14 10 (11):1377-1382 (1997)); WO2004/063362 (Reivindicação 2); WO2003/042661 (Reivindicação 12);

[0501]US2003/134790-A1 (Página 38-39); WO2002/102235 (Reivindicação 13; Página 296); WO2003/055443

[0502](Página 91-92); WO2002/99122 (Exemplo 2; Página 528-530); WO2003/029421 (Reivindicação 6);

[0503]WO2003/024392 (Reivindicação 2; Fig 112); WO2002/98358 (Reivindicação 1; Página 183); WO2002/54940

[0504](Página 100-101); WO2002/59377(Página 349-350); WO2002/30268 (Reivindicação 27; Página 376);

[0505]15 WO2001/48204 (Exemplo; Fig 4); NP_001194 receptor da proteína morfogenética óssea, tipo IB /pid=NP_001194.1.; MIM:603248; AY065994

[0506](2) *E16 (LAT1, SLC7A5)*

Nucleotídeo

[0507]Número de acesso ao Genbank NM_003486

[0508]Número de versão do Genbank NM_003486.5 GI:71979931

[0509]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 27, 2012 12:06 PM

Polipeptídeo

[0510]Número de acesso ao Genbank NP_003477

[0511]Número de versão do Genbank NP_003477.4 GI:71979932

[0512]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 27, 2012 12:06 PM

Referências cruzadas

[0513]*Biochem. Biophys. Res.*

[0514]*Commun.* 255 (2), 283-288 (1999), *Nature* 395 (6699):288-291 (1998), Gaugitsch, H.W., *et*

[0515]20 *al* (1992) *J. Biol. Chem.* 267 (16):11267-11273); WO2004/048938 (Exemplo 2);

[0516]WO2004/032842 (Exemplo IV); WO2003/042661 (Reivindicação 12); WO2003/016475 (Reivindicação 1);

[0517]WO2002/78524 (Exemplo 2); WO2002/99074 (Reivindicação 19; Página 127-129); WO2002/86443

[0518](Reivindicação 27; Páginas 222, 393); WO2003/003906 (Reivindicação 10; Página 293); WO2002/64798 (Reivindicação 33; Página 93-95); WO2000/14228

(Reivindicação 5; Página 133-136); US2003/224454 (Fig 3);

[0519]25 WO2003/025138 (Reivindicação 12; Página 150); NP_003477 família de transportadores de soluto 7 (transportador de aminoácidos catiônico, y+system), membro 5 /pid=NP_003477.3 - Homo sapiens;

[0520]MIM:600182;; NM_015923.

[0521](3) *STEAP1* (antígeno epitelial transmembrana seis da próstata)

Nucleotídeo

[0522]Número de acesso ao Genbank NM_012449

[0523]Número de versão do Genbank NM_012449.2 GI:22027487

[0524]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 9, 2012 02:57 PM

Polipeptídeo

[0525]Número de acesso ao Genbank NP_036581

[0526]Número de versão do Genbank NP_036581.1 GI:9558759

[0527]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 9, 2012 02:57 PM

Referências cruzadas

[0528]*Cancer Res.* 61 (15), 5857-5860 (2001), Hubert, R.S., *et al* (1999) *Proc. Natl.*

[0529]*Acad. Sci. U.S.A.* 96 (25):14523-14528); WO2004/065577 (Reivindicação 6); WO2004/027049 (Fig

[0530]1L); EP1394274 (Exemplo 11); WO2004/016225 (Reivindicação 2); WO2003/042661 (Reivindicação 12);

[0531]US2003/157089 (Exemplo 5); US2003/185830 (Exemplo 5); US2003/064397 (Fig 2);

[0532]WO2002/89747 (Exemplo 5; Página 618-619); WO2003/022995 (Exemplo 9; Fig 13A,

[0533]35 Exemplo 53; Página 173, Exemplo 2; Fig 2A); antígeno epitelial transmembrana seis da próstata; MIM:604415.

[0534](4) 0772P (CA125, MUC16)

Nucleotídeo

[0535]Número de acesso ao Genbank AF361486

[0536]Número de versão do Genbank AF361486.3 GI:34501466

[0537]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 07:56 AM

Polipeptídeo

[0538]Número de acesso ao Genbank AAK74120

[0539]Número de versão do Genbank AAK74120.3 GI:34501467

[0540]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 07:56 AM

Referências cruzadas

[0541]*J. Biol. Chem.* 276 (29):27371-27375 (2001)); WO2004/045553 (Reivindicação 14); WO2002/92836 (Reivindicação 6; Fig 12); WO2002/83866 (Reivindicação 15; Página 116-121); US2003/124140 (Exemplo 16); GI:34501467;

[0542](5) MPF (MPF, MSLN, SMR, fator de potencialização de megacariócito, mesotelina)

Nucleotídeo

[0543]Número de acesso ao Genbank NM_005823

[0544]Número de versão do Genbank NM_005823.5 GI:293651528

[0545]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 2, 2012 01:47 PM

Polipeptídeo

[0546]Número de acesso ao Genbank NP_005814

[0547]Número de versão do Genbank NP_005814.2 GI:53988378

[0548]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 2, 2012 01:47 PM

Referências cruzadas

[0549]Yamaguchi, N., *et al Biol. Chem.* 269 (2), 805-808 (1994), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96 (20):11531-11536 (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93 10 (1):136-140 (1996), *J. Biol. Chem.* 270 (37):21984-21990 (1995)); WO2003/101283

(Reivindicação 14); (WO2002/102235 (Reivindicação 13; Página 287-288); WO2002/101075 (Reivindicação 4; Página 308- 309); WO2002/71928 (Página 320-321); WO94/10312 (Página 52-57); IM:601051.

[0550](6) *Napi3b* (*NAPI-3B*, *NPTIIb*, *SLC34A2*, família de transportadores de soluto 34 (fosfato de sódio),

[0551]membro 2, transportador de fosfato dependente de sódio tipo II 3b)

Nucleotídeo

[0552]Número de acesso ao Genbank NM_006424

[0553]Número de versão do Genbank NM_006424.2 GI:110611905

[0554]Data de atualização do registro do Genbank: Jul 22, 2012 03:39 PM

Polipeptídeo

[0555]Número de acesso ao Genbank NP_006415

[0556]Número de versão do Genbank NP_006415.2 GI:110611906

[0557]Data de atualização do registro do Genbank: Jul 22, 2012 03:39 PM

Referências cruzadas

[0558]*J. Biol. Chem.* 277 (22):19665-19672 (2002), *Genomics* 62 (2):281-284 (1999), Feild, J.A., et al (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 258 (3):578-582); WO2004/022778 (Reivindicação 2); EP1394274 (Exemplo 11); WO2002/102235 (Reivindicação 13; Página 20 326); EP0875569 (Reivindicação 1; Página 17-19); WO2001/57188 (Reivindicação 20; Página 329); WO2004/032842 (Exemplo IV); WO2001/75177 (Reivindicação 24; Página 139-140); MIM:604217.

[0559](7) *Sema 5b* (*FLJ10372*, *KIAA1445*, *Mm.42015*, *SEMA5B*, *SEMAG*, *Semaforina 5b Hlog*,

[0560]domínio sema 25, sete repetições de trombospondina (tipo 1 e similar ao tipo 1), domínio transmembrana

[0561](TM) e domínio citoplásmico curto, (semaforina) 5B)

Nucleotídeo

[0562]Número de acesso ao Genbank AB040878

[0563]Número de versão do Genbank AB040878.1 GI:7959148

[0564]Data de atualização do registro do Genbank: Aug 2, 2006 05:40 PM

Polipeptídeo

[0565]Número de acesso ao Genbank BAA95969

[0566]Número de versão do Genbank BAA95969.1 GI:7959149

[0567]Data de atualização do registro do Genbank: Aug 2, 2006 05:40 PM

Referências cruzadas

[0568]Nagase T., *et al* (2000) *DNA Res.* 7 (2):143-150); WO2004/000997 (Reivindicação 1);

[0569]WO2003/003984 (Reivindicação 1); WO2002/06339 (Reivindicação 1; Página 50); WO2001/88133 (Reivindicação 1;

[0570]Page 41-43, 48-58); WO2003/054152 (Reivindicação 20); WO2003/101400 (Reivindicação 11); Acesso:

[0571]30 Q9P283; Genew; HGNC:10737

[0572](8) PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008O16Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, gene RIKEN cDNA

[0573]2700050C12)

Nucleotídeo

[0574]Número de acesso ao Genbank AY358628

[0575]Número de versão do Genbank AY358628.1 GI:37182377

[0576]Data de atualização do registro do Genbank: Dec 1, 2009 04:15 AM

Polipeptídeo

[0577]Número de acesso ao Genbank AAQ88991

[0578]Número de versão do Genbank AAQ88991.1 GI:37182378

[0579]Data de atualização do registro do Genbank: Dec 1, 2009 04:15 AM

Referências cruzadas

[0580]Ross *et al* (2002) *Cancer Res.* 62:2546-2553; US2003/129192 (Reivindicação 2); US2004/044180 (Reivindicação 12); US2004/044179 35 (Reivindicação 11); US2003/096961 (Reivindicação 11); US2003/232056 (Exemplo 5); WO2003/105758 16 (Reivindicação 12); US2003/206918 (Exemplo 5); EP1347046 (Reivindicação 1); WO2003/025148 (Reivindicação 20); GI:37182378.

[0581](9) *ETBR (Receptor de endotelina tipo B)*

Nucleotídeo

[0582]Número de acesso ao Genbank AY275463

[0583]Número de versão do Genbank AY275463.1 GI:30526094

[0584]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 02:26 AM

Polipeptídeo

[0585]Número de acesso ao Genbank AAP32295

[0586]Número de versão do Genbank AAP32295.1 GI:30526095

[0587]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 02:26 AM

Referências cruzadas

[0588]Nakamuta M., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 177, 34-39, 1991; Ogawa Y., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 248-255, 1991; Arai H., *et al Jpn. Circ. J.* 56, 1303-1307, 1992; Arai H., *et al J. Biol. Chem.* 268, 3463-3470, 1993; Sakamoto A., Yanagisawa M., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 656-663, 1991; Elshourbagy N.A., *et al J. Biol. Chem.* 268, 3873-3879, 1993; Haendler B., *et al J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20, s1-S4, 1992; Tsutsumi M., *et al Gene* 228, 43-49, 1999; Strausberg R.L., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 16899-16903, 2002; Bourgeois C., *et al J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 3116-3123, 1997;

[0589]Okamoto Y., *et al Biol. Chem.* 272, 21589-21596, 1997; Verheij J.B., *et al Am. J. Med.*

[0590]*Genet.* 108, 223-225, 2002; Hofstra R.M.W., *et al Eur. J. Hum. Genet.* 5, 180-185, 1997;

[0591]Puffenberger E.G., *et al Cell* 79, 1257-1266, 1994; Attie T., *et al, Hum. Mol. Genet.* 4, 2407-

[0592]15 2409, 1995; Auricchio A., *et al Hum. Mol. Genet.* 5:351-354, 1996; Amiel J., *et al Hum. Mol.*

[0593]*Genet.* 5, 355-357, 1996; Hofstra R.M.W., *et al Nat. Genet.* 12, 445-447, 1996; Svensson

[0594]P.J., *et al Hum. Genet.* 103, 145-148, 1998; Fuchs S., *et al Mol. Med.* 7, 115-124, 2001;

[0595]Pingault V., *et al (2002) Hum. Genet.* 111, 198-206; WO2004/045516 (Reivindicação 1);

[0596]WO2004/048938 (Exemplo 2); WO2004/040000 (Reivindicação 151); WO2003/087768 (Reivindicação 1);

[0597]20 WO2003/016475 (Reivindicação 1); WO2003/016475 (Reivindicação 1); WO2002/61087 (Fig 1);

[0598]WO2003/016494 (Fig 6); WO2003/025138 (Reivindicação 12; Página 144); WO2001/98351 (Reivindicação 1);

[0599]Page 124-125); EP0522868 (Reivindicação 8; Fig 2); WO2001/77172 (Reivindicação 1; Página 297-299);

[0600]US2003/109676; US6518404 (Fig 3); US5773223 (Reivindicação 1a; Col 31-34); WO2004/001004.

[0601](10) MSG783 (RNF124, proteína hipotética FLJ20315)

Nucleotídeo

[0602]Número de acesso ao Genbank NM_017763

[0603]Número de versão do Genbank NM_017763.4 GI:167830482

[0604]Data de atualização do registro do Genbank: Jul 22, 2012 12:34 AM

Polipeptídeo

[0605]Número de acesso ao Genbank NP_060233

[0606]Número de versão do Genbank NP_060233.3 GI:56711322

[0607]Data de atualização do registro do Genbank: Jul 22, 2012 12:34 AM

Referências cruzadas

[0608]WO2003/104275 (Reivindicação 1); WO2004/046342 (Exemplo 2); WO2003/042661 (Reivindicação 12); WO2003/083074 (Reivindicação 14; Página 61); WO2003/018621 (Reivindicação 1); WO2003/024392 (Reivindicação 2; Fig 93); WO2001/66689 (Exemplo 6); LocusID:54894.

[0609](11) *STEAP2 (HGNC_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, gene 1 associado ao câncer de próstata, proteína 1 associada ao câncer de próstata, antígeno epitelial transmembrana seis da próstata 2, proteína transmembrana seis da próstata)*

Nucleotídeo

[0610]Número de acesso ao Genbank AF455138

[0611]Número de versão do Genbank AF455138.1 GI:22655487

[0612]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 01:54 AM

Polipeptídeo

[0613]Número de acesso ao Genbank AAN04080

[0614]Número de versão do Genbank AAN04080.1 GI:22655488

[0615]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 01:54 AM

Referências cruzadas

[0616]Lab. Invest. 82 (11):1573-1582 (2002)); WO2003/087306; US2003/064397 (Reivindicação 1; Fig 1); WO2002/72596 (Reivindicação 13; Página 54-55); WO2001/72962 (Reivindicação 1; Fig 4B); 35 WO2003/104270 (Reivindicação 11); WO2003/104270 (Reivindicação 16); US2004/005598 (Reivindicação 22); WO2003/042661 (Reivindicação 12); US2003/060612 (Reivindicação 12; Fig 10); WO2002/26822 (Reivindicação 23; Fig 2); WO2002/16429 (Reivindicação 12; Fig 10); GI:22655488.

[0617](12) *TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, canal de cátion potencial de receptor temporário 5, subfamília M, membro 4)*

Nucleotídeo

[0618]Número de acesso ao Genbank NM_017636

[0619]Número de versão do Genbank NM_017636.3 GI:304766649

[0620]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 29, 2012 11:27 AM

Polipeptídeo

[0621]Número de acesso ao Genbank NP_060106

[0622]Número de versão do Genbank NP_060106.2 GI:21314671

[0623]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 29, 2012 11:27 AM

Referências cruzadas

[0624]Xu, X.Z., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (19):10692-10697 (2001), *Cell* 109 (3):397-407 (2002), *J. Biol. Chem.* 278 (33):30813-30820 (2003)); US2003/143557 (Reivindicação 4); WO2000/40614 (Reivindicação 14; Página 100-103); WO2002/10382 (Reivindicação 1; Fig 9A); WO2003/042661 (Reivindicação 12); WO2002/30268 (Reivindicação 27; Página 391); US2003/219806 (Reivindicação 4); WO2001/62794 (Reivindicação 10 14; Fig 1A-D); MIM:606936.

[0625](13) *CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, fator de crescimento derivado do teratocarcinoma)*

Nucleotídeo

[0626]Número de acesso ao Genbank NM_003212

[0627]Número de versão do Genbank NM_003212.3 GI:292494881

[0628]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 23, 2012 02:27 PM

Polipeptídeo

[0629]Número de acesso ao Genbank NP_003203

[0630]Número de versão do Genbank NP_003203.1 GI:4507425

[0631]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 23, 2012 02:27 PM

Referências cruzadas

[0632]Ciccodicola, A., *et al* *EMBO J.* 8 (7):1987-1991 (1989), *Am. J. Hum. Genet.* 49 (3):555-565 (1991)); US2003/224411 (Reivindicação 1); WO2003/083041 (Exemplo 1); WO2003/034984 (Reivindicação 12); WO2002/88170 (Reivindicação 2; Página 52-53); WO2003/024392 (Reivindicação 2; Fig 58); WO2002/16413 (Reivindicação 1; Página 94-95, 105); WO2002/22808 (Reivindicação 2; Fig 1); US5854399 (Exemplo 2; Col 17-18); US5792616 (Fig 2); MIM:187395.

[0633](14) *CD21 (CR2 (Receptor de complemento 2) ou C3DR (C3d/receptor do virus de Epstein Barr) ou Hs.73792)*

Nucleotídeo

[0634]Número de acesso ao Genbank M26004

[0635]Número de versão do Genbank M26004.1 GI:181939

[0636]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:47 AM

Polipeptídeo

[0637]Número de acesso ao Genbank AAA35786

[0638]Número de versão do Genbank AAA35786.1 GI:181940

[0639]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:47 AM

Referências cruzadas

[0640]Fujisaku *et al* (1989) *J. Biol. Chem.* 264 (4):2118-2125); Weis J.J., *et al* *J. Exp. Med.* 167, 1047-1066, 1988; Moore M., *et al* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84, 9194-9198, 1987; Barel M., *et al* *Mol. Immunol.* 35, 1025-1031, 1998; Weis J.J., *et al* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83, 5639-5643, 1986; Sinha S.K., *et al* (1993) *J. Immunol.* 150, 5311-5320; WO2004/045520 (Exemplo 4); US2004/005538 (Exemplo 1); WO2003/062401 (Reivindicação 9); WO2004/045520 (Exemplo 4); WO91/02536 (Fig 9.1-9.9); WO2004/020595 (Reivindicação 1); Acesso: P20023; Q13866; Q14212; EMBL; M26004; AAA35786.1.

[0641](15) *CD79b (CD79B, CD79 β , Igb (beta associado à imunoglobulina),*

B29)

Nucleotídeo

[0642]Número de acesso ao Genbank NM_000626

[0643]Número de versão do Genbank NM_000626.2 GI:90193589

[0644]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 26, 2012 01:53 PM

Polipeptídeo

[0645]Número de acesso ao Genbank NP_000617

[0646]Número de versão do Genbank NP_000617.1 GI:11038674

[0647]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 26, 2012 01:53 PM

Referências cruzadas

[0648]*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2003) 100 (7):4126-

[0649]4131, *Blood* (2002) 100 (9):3068-3076, Muller *et al* (1992) *Eur. J. Immunol.* 22 (6):1621-

[0650]1625); WO2004/016225 (Reivindicação 2, Fig 140); WO2003/087768, US2004/101874 (Reivindicação 1, página 102); WO2003/062401 (Reivindicação 9); WO2002/78524 (Exemplo 2); US2002/150573 (Reivindicação 35 5, page 15); US5644033; WO2003/048202 (Reivindicação 1, páginas 306 e 309); WO 99/58658, US6534482 (Reivindicação 13, Fig 17A/B); WO2000/55351 (Reivindicação 11, páginas 1145-1146); MIM:147245 (16) *FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (domínio SH2 contendo proteína âncora da fosfatase 5 1a), PAP1B, SPAP1C)*

Nucleotídeo

[0651]Número de acesso ao Genbank NM_030764

[0652]Número de versão do Genbank NM_030764.3 GI:227430280

[0653]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 30, 2012 12:30 AM

Polipeptídeo

[0654]Número de acesso ao Genbank NP_110391

[0655]Número de versão do Genbank NP_110391.2 GI:19923629

[0656]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 30, 2012 12:30 AM

Referências cruzadas

[0657]AY358130); *Genome Res.* 13 (10):2265-2270 (2003), *Immunogenetics* 54 (2):87-95 (2002), *Blood* 99 (8):2662-2669 (2002), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (17):9772-9777 (2001), Xu, M.J., *et al* (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 280 (3):768-775; WO2004/016225 (Reivindicação 2); WO2003/077836; WO2001/38490 (Reivindicação 5; Fig 18D-1-18D-2); WO2003/097803 (Reivindicação 12);

[0658]10 WO2003/089624 (Reivindicação 25);: MIM:606509.

[0659](17) *HER2 (ErbB2)*

Nucleotídeo

[0660]Número de acesso ao Genbank M11730

[0661]Número de versão do Genbank M11730.1 GI:183986

[0662]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:47 AM

Polipeptídeo

[0663]Número de acesso ao Genbank AAA75493

[0664]Número de versão do Genbank AAA75493.1 GI:306840

[0665]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:47 AM

Referências cruzadas

[0666]Coussens L., *et al Science* (1985) 230(4730):1132-1139); Yamamoto T., *et al Nature* 319, 230-234, 1986; Semba K., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82, 6497-6501, 1985; Swiercz J.M., *et al J. Cell Biol.* 165, 869- 15 880, 2004; Kuhns J.J., *et al J. Biol. Chem.* 274, 36422-36427, 1999; Cho H.-S., *et al Nature* 421, 756-760, 2003; Ehsani A., *et al* (1993) *Genomics* 15, 426-429; WO2004/048938 (Exemplo 2); WO2004/027049 (Fig 1I); WO2004/009622; WO2003/081210;

[0667]WO2003/089904 (Reivindicação 9); WO2003/016475 (Reivindicação 1); US2003/118592; WO2003/008537

[0668](Reivindicação 1); WO2003/055439 (Reivindicação 29; Fig 1A-B);

WO2003/025228 (Reivindicação 37; Fig 5C);

[0669]20 WO2002/22636 (Exemplo 13; Página 95-107); WO2002/12341 (Reivindicação 68; Fig 7);

[0670]WO2002/13847 (Página 71-74); WO2002/14503 (Página 114-117); WO2001/53463 (Reivindicação 2;

[0671]Page 41-46); WO2001/41787 (Página 15); WO2000/44899 (Reivindicação 52; Fig 7); WO2000/20579

[0672](Reivindicação 3; Fig 2); US5869445 (Reivindicação 3; Col 31-38); WO9630514 (Reivindicação 2; Página 56-61);

[0673]EP1439393 (Reivindicação 7); WO2004/043361 (Reivindicação 7); WO2004/022709; WO2001/00244

[0674]25 (Exemplo 3; Fig 4); Acesso: P04626; EMBL; M11767; AAA35808.1. EMBL; M11761;

[0675]AAA35808.1

ANTICORPOS

[0676]Abbott: US20110177095

[0677]Por exemplo, um anticorpo compreendendo CDRs tendo em geral pelo menos 80% de identidade de sequência às CDRs com sequências de aminoácidos da SEQ ID NO:3 (CDR-H1), SEQ ID NO:4 (CDR-H2), SEQ ID NO:5 (CDR-H3), SEQ ID NO:104 e/ou SEQ ID NO:6 (CDR-L1), SEQ ID NO:7 (CDR-L2) e pela SEQ ID NO:8 (CDR-L3), em que o anticorpo anti-HER2 ou o fragmento de ligação anti-HER2 reduziu a imuogenicidade em comparação com um anticorpo contendo um VH da SEQ ID NO:1 e um VL da SEQ ID NO:2.

[0678]Biogen: US20100119511

[0679]Por exemplo, números de acesso ATCC: PTA-10355, PTA-10356, PTA-10357, PTA-10358

[0680]Por exemplo, uma molécula de anticorpo purificada que se liga a HER2

compreendendo todas as seis CDR's de um anticorpo selecionado dentre o grupo que consiste de B1IB71F10 (SEQ ID NOs:11, 13), B1IB69A09 (SEQ ID NOs:15, 17); B1IB67F10 (SEQ ID NOs:19, 21); B1IB67F11 (SEQ ID NOs:23, 25), B1IB66A12 (SEQ ID NOs:27, 29), B1IB66C01 (SEQ ID NOs:31, 33), B1IB65C10 (SEQ ID NOs:35, 37), B1IB65H09 (SEQ ID NOs:39, 41) e B1IB65B03 (SEQ ID NOs:43, 45), ou CDRs que são idênticas ou que não possuem mais de duas alterações em relação às ditas CDRs.

[0681]Herceptina (Genentech) - US6,054,297; Acesso ATCC Nº CRL-10463 (Genentech)

[0682]Pertuzumab (Genentech)

[0683]US20110117097

[0684]por exemplo, vide as SEQ IDs No. 15&16, SEQ IDs No. 17&18, SEQ IDs No. 23&24 & números de acesso ATCC HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12697.

[0685]US20090285837

[0686]US20090202546

[0687]por exemplo, números de acesso ATCC: HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12698.

[0688]US20060088523

[0689]por exemplo, números de acesso ATCC: HB-12215, HB-12216

[0690]por exemplo, um anticorpo compreendendo as sequências de aminoácidos leves variáveis e pesadas variáveis nas SEQ ID Nº 3 e 4, respectivamente.

[0691]por exemplo, um anticorpo compreendendo uma sequência de aminoácidos de cadeia leve selecionada dentre as SEQ ID Nº 15 e 23, e uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada selecionada dentre as SEQ ID nº 16 e 24

[0692]US20060018899

[0693]por exemplo, números de acesso ATCC: (7C2) HB-12215, (7F3) HB-12216, (4D5) CRL-10463, (2C4) HB-12697.

[0694]por exemplo, um anticorpo compreendendo a sequência de aminoácidos na SEQ ID Nº 23, ou uma variante deaminada e/ou oxidada da mesma.

[0695]US2011/0159014

[0696]por exemplo, um anticorpo contendo um domínio variável de cadeia leve compreendendo as regiões hipervariáveis da SEQ ID NO: 1”.

[0697]Por exemplo, um anticorpo tendo um domínio variável de cadeia pesada compreendendo as regiões hipervariáveis da SEQ ID NO: 2.

[0698]US20090187007

[0699]Glicótopo: anticorpo TrasGEX <http://www.glycotope.com/pipeline>

[0700]Por exemplo, refira-se ao *International Joint Cancer Institute and Changhai Hospital Cancer Cent*: HMTI-Fc Ab - Gao J., et al *BMB Rep.* 2009 Oct 31;42(10):636-41.

[0701]Sinfógeno: US20110217305

[0702]Union Stem Cell & Gene Engineering, China - Liu HQ., et al *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2010 May;26(5):456-8.

[0703](18) NCA (CEACAM6)

Nucleotídeo

[0704]Número de acesso ao Genbank M18728

[0705]Número de versão do Genbank M18728.1 GI:189084

[0706]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:48 AM

Polipeptídeo

[0707]Número de acesso ao Genbank AAA59907

[0708]Número de versão do Genbank AAA59907.1 GI:189085

[0709]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:48 AM

Referências cruzadas

[0710]Barnett T., *et al Genomics* 3, 59-66, 1988; Tawaragi Y., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 150, 89-96, 1988; Strausberg R.L., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99:16899-16903, 2002; WO2004/063709; EP1439393 (Reivindicação 7); WO2004/044178 (Exemplo 4); WO2004/031238; WO2003/042661 (Reivindicação 12); WO2002/78524 (Exemplo 2); WO2002/86443 (Reivindicação 27; Página 427); WO2002/60317 (Reivindicação 2); Acesso: P40199; Q14920; EMBL; M29541; AAA59915.1.

[0711]EMBL; M18728.

[0712](19) *MDP (DPEP1)*

Nucleotídeo

[0713]Número de acesso ao Genbank BC017023

[0714]Número de versão do Genbank BC017023.1 GI:16877538

[0715]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 6, 2012 01:00 PM

Polipeptídeo

[0716]Número de acesso ao Genbank AAH17023

[0717]Número de versão do Genbank AAH17023.1 GI:16877539

[0718]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 6, 2012 01:00 PM

Referências cruzadas

[0719]*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (26):16899-16903 (2002)); WO2003/016475 (Reivindicação 1); WO2002/64798 (Reivindicação 33; Página 85-87); JP05003790 (Fig 6-8); WO99/46284 (Fig 9); MIM:179780.

[0720](20) *IL20R-alfa (IL20Ra, ZCYTOR7)*

Nucleotídeo

[0721]Número de acesso ao Genbank AF184971

[0722]Número de versão do Genbank AF184971.1 GI:6013324

[0723]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 10, 2010 10:00 PM

Polipeptídeo

[0724]Número de acesso ao Genbank AAF01320

[0725]Número de versão do Genbank AAF01320.1 GI:6013325

[0726]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 10, 2010 10:00 PM

Referências cruzadas

[0727]Clark H.F., *et al Genome Res.* 13, 2265-2270, 2003; Mungall A.J., *et al Nature* 425, 805-811, 2003; Blumberg H., *et al Cell* 104, 9-19, 2001; Dumoutier L., *et al J. Immunol.* 167, 3545-3549,

[0728]2001; Parrish-Novak J., *et al J. Biol. Chem.* 277, 47517-47523, 2002; Pletnev S., *et al* (2003)

[0729]10 *Biochemistry* 42:12617-12624; Sheikh F., *et al* (2004) *J. Immunol.* 172, 2006-2010;

[0730]EP1394274 (Exemplo 11); US2004/005320 (Exemplo 5); WO2003/029262 (Página 74-75);

[0731]WO2003/002717 (Reivindicação 2; Página 63); WO2002/22153 (Página 45-47); US2002/042366 (Página

[0732]20-21); WO2001/46261 (Página 57-59); WO2001/46232 (Página 63-65); WO98/37193 (Reivindicação 1;

[0733]Page 55-59); Acesso: Q9UHF4; Q6UWA9; Q96SH8; EMBL; AF184971; AAF01320.1.

[0734](21) *Brevican (BCAN, BEHAB)*

Nucleotídeo

[0735]Número de acesso ao Genbank AF229053

[0736]Número de versão do Genbank AF229053.1 GI:10798902

[0737]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 12:58 AM

Polipeptídeo

[0738]Número de acesso ao Genbank AAG23135

[0739]Número de versão do Genbank AAG23135.1 GI:10798903

[0740]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 12:58 AM

Referências cruzadas

[0741]Gary S.C., *et al* *Gene* 256, 139-147, 2000; Clark H.F., *et al* *Genome Res.* 13, 2265-2270, 2003; Strausberg R.L., *et al* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 16899-16903, 2002; US2003/186372 (Reivindicação 11); US2003/186373 (Reivindicação 11); US2003/119131 (Reivindicação 1; Fig 52); US2003/119122 (Reivindicação 1; 20 Fig 52); US2003/119126 (Reivindicação 1); US2003/119121 (Reivindicação 1; Fig 52); US2003/119129 (Reivindicação 1); US2003/119130 (Reivindicação 1); US2003/119128 (Reivindicação 1; Fig 52); US2003/119125 (Reivindicação 1); WO2003/016475 (Reivindicação 1); WO2002/02634 (Reivindicação 1)

[0742](22) *EphB2R (DRT, ERK, Hek5, EPHT3, Tyro5)*

Nucleotídeo

[0743]Número de acesso ao Genbank NM_004442

[0744]Número de versão do Genbank NM_004442.6 GI:111118979

[0745]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 8, 2012 04:43 PM

Polipeptídeo

[0746]Número de acesso ao Genbank NP_004433

[0747]Número de versão do Genbank NP_004433.2 GI:21396504

[0748]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 8, 2012 04:43 PM

Referências cruzadas

[0749]Chan,J. and Watt, V.M., *Oncogene* 6 (6), 1057-1061 (1991) *Oncogene* 10 (5):897-905 (1995), *Annu. Rev. Neurosci.* 21:309-345 (1998), *Int. Rev. Cytol.* 196:177-244 (2000)); WO2003042661 (Reivindicação 12); WO200053216 (Reivindicação 1; Página 41); WO2004065576 (Reivindicação 1); WO2004020583 (Reivindicação 9); WO2003004529 (Página 128-132); WO200053216 (Reivindicação 1; Página 42); MIM:600997.

[0750](23) *ASLG659 (B7h)*

Nucleotídeo

[0751]Número de acesso ao Genbank AX092328

[0752]Número de versão do Genbank AX092328.1 GI:13444478

[0753]Data de atualização do registro do Genbank: Jan 26, 2011 07:37 AM

Referências cruzadas

[0754]US2004/0101899 (Reivindicação 2); WO2003104399 (Reivindicação 11); WO2004000221 (Fig 3); US2003/165504 (Reivindicação 1); US2003/124140 (Exemplo 2); US2003/065143 (Fig 60); WO2002/102235 (Reivindicação 13; Página 299); US2003/091580 (Exemplo 2); WO2002/10187 (Reivindicação 6; Fig 10); WO2001/94641 (Reivindicação 12; Fig 7b); WO2002/02624 (Reivindicação 13; Fig 1A-1B); US2002/034749 (Reivindicação 54; Página 45-46); WO2002/06317 (Exemplo 2; Página 320-321, Claim 34; Página 321-322); WO2002/71928 (Página 468-469); WO2002/02587 (Exemplo 1; Fig 1); WO2001/40269 (Exemplo 3; Páginas 190-192); WO2000/36107 (Exemplo 2; Página 205-207); WO2004/053079 (Reivindicação 12); WO2003/004989 (Reivindicação 1); WO2002/71928 (Página 233-234, 452-453); WO 01/16318.

[0755](24) *PSCA (Precursor do antígeno de células-tronco da próstata)*

Nucleotídeo

[0756]Número de acesso ao Genbank AJ297436

[0757]Número de versão do Genbank AJ297436.1 GI:9367211

[0758]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 1, 2011 11:25 AM

Polipeptídeo

[0759]Número de acesso ao Genbank CAB97347

[0760]Número de versão do Genbank CAB97347.1 GI:9367212

[0761]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 1, 2011 11:25 AM

Referências cruzadas

[0762]Reiter R.E., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 1735-1740, 1998; Gu Z., *et al Oncogene* 19,

[0763]1288-1296, 2000; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2000) 275(3):783-788; WO2004/022709; EP1394274 (Exemplo 11); US2004/018553 (Reivindicação 17); WO2003/008537 (Reivindicação 1); WO2002/81646 (Reivindicação 1; Página 164); WO2003/003906 (Reivindicação 10; Página 288); WO2001/40309 (Exemplo 1; Fig 17); US2001/055751 (Exemplo 1; Fig 1b); WO2000/32752 (Reivindicação 18; Fig 1); WO98/51805 (Reivindicação 17; Página 97); WO98/51824 (Reivindicação 10; Página 94); WO98/40403 (Reivindicação 2; Fig 1B); Acesso: O43653; EMBL; AF043498; AAC39607.1

[0764](25) *GEDA*

Nucleotídeo

[0765]Número de acesso ao Genbank AY260763

[0766]Número de versão do Genbank AY260763.1 GI:30102448

[0767]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 02:24 AM

Polipeptídeo

[0768]Número de acesso ao Genbank AAP14954

[0769]Número de versão do Genbank AAP14954.1 GI:30102449

[0770]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 02:24 AM

Referências cruzadas

[0771]AP14954 lipoma HMGIC fusion-partnerlike protein /pid=AAP14954.1 - Homo sapiens (humano); WO2003/054152 (Reivindicação 20); WO2003/000842 (Reivindicação 1); WO2003/023013 (Exemplo 3, Reivindicação 20); US2003/194704 (Reivindicação 45); GI:30102449;

[0772](26) *BAFF-R (receptor do fator de ativação de células B, receptor BLyS 3, BR3)*

Nucleotídeo

[0773]Número de acesso ao Genbank AF116456

[0774]Número de versão do Genbank AF116456.1 GI:4585274

[0775]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 10, 2010 09:44 PM

Polipeptídeo

[0776]Número de acesso ao Genbank AAD25356

[0777]Número de versão do Genbank AAD25356.1 GI:4585275

[0778]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 10, 2010 09:44 PM

Referências cruzadas

[0779]BAFF receptor /pid=NP_443177.1 - Homo sapiens: Thompson, J.S., *et al Science* 293 (5537), 2108-2111 (2001); WO2004/058309; WO2004/011611; WO2003/045422 (Exemplo; Página 32-33); WO2003/014294 (Reivindicação 35; Fig 6B); WO2003/035846 (Reivindicação 70; Página 615-616); WO2002/94852 (Col 136-137); WO2002/38766 25 (Reivindicação 3; Página 133); WO2002/24909 (Exemplo 3; Fig 3); MIM:606269; NP_443177.1; NM_052945_1; AF132600

[0780](27) *CD22 (isoforma CD22-B do receptor de células B, BL-CAM, Lyb-8, Lyb8, SIGLEC-2, FLJ22814)*

Nucleotídeo

[0781]Número de acesso ao Genbank AK026467

[0782]Número de versão do Genbank AK026467.1 GI:10439337

[0783]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 11, 2006 11:24 PM

Polipeptídeo

[0784]Número de acesso ao Genbank BAB15489

[0785]Número de versão do Genbank BAB15489.1 GI:10439338

[0786]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 11, 2006 11:24 PM

Referências cruzadas

[0787]Wilson *et al* (1991) *J. Exp. Med.* 173:137-146; 30 WO2003/072036 (Reivindicação 1; Fig 1); IM:107266; NP_001762.1; NM_001771_1.

[0788](27a) *CD22 (molécula de CD22)*

Nucleotídeo

[0789]Número de acesso ao Genbank X52785

[0790]Número de versão do Genbank X52785.1 GI:29778

[0791]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 2, 2011 10:09 AM

Polipeptídeo

[0792]Número de acesso ao Genbank CAA36988

[0793]Número de versão do Genbank CAA36988.1 GI:29779

[0794]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 2, 2011 10:09 AM

Referências cruzadas

[0795]Stamenkovic I. et al., *Nature* 345 (6270), 74-77 (1990)??

Outras informações

[0796]Símbolo Oficial: CD22

[0797]Outros Nomes Alternativos: SIGLEC-2, SIGLEC2

[0798]Outras Designações: receptor de células B CD22; molécula de adesão de linfócitos B; BL-CAM; antígeno CD22; antígeno de superfície de células T Leu-14; lectina tipo Ig 2 de ligação a ácido siálico; lectina tipo Ig 2 de ligação a ácido siálico

ANTICORPOS

[0799]G5/44 (Inotuzumab): DiJoseph JF., et al *Cancer Immunol Immunother.* 2005 Jan;54(1):11-24.

[0800]Epratuzumab- Goldenberg DM., et al *Expert Rev Anticancer Ther.* 6(10): 1341-53, 2006.

[0801](28) *CD79a (CD79A, CD79 alfa), alfa associada à imunoglobulina, uma proteína específica de células B que interage de forma covalente com a Ig beta (CD79B) e forma um complexo na superfície com moléculas Ig M 35, transduz um sinal envolvido na diferenciação de células B), pl: 4.84, MW: 25028 TM: 2 [P] Gene Chromosome: 19q13.2).*

Nucleotídeo

[0802]Número de acesso ao Genbank NM_001783

[0803]Número de versão do Genbank NM_001783.3 GI:90193587

[0804]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 26, 2012 01:48 PM

Polipeptídeo

[0805]Número de acesso ao Genbank NP_001774

[0806]Número de versão do Genbank NP_001774.1 GI:4502685

[0807]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 26, 2012 01:48 PM

Referências cruzadas

[0808]WO2003/088808, US2003/0228319; WO2003/062401 (Reivindicação 9); US2002/150573 (Reivindicação 4, páginas 13-14); WO99/58658 (Reivindicação 13, Fig 16); WO92/07574 (Fig 1); US5644033; Ha *et al* (1992) *J. Immunol.* 148(5):1526-1531; Müller *et al* (1992) *Eur. J. Immunol.* 22:1621-1625;

[0809]Hashimoto *et al* (1994) *Immunogenetics* 40(4):287-295; Preud'homme *et al* (1992) *Clin. Exp. Immunol.* 90(1):141-146; Yu *et al* (1992) *J. Immunol.* 148(2) 633-637; Sakaguchi *et al* (1988) *EMBO J.* 7(11):3457-3464

[0810](29) *CXCR5 (Receptor do linfoma de Burkitt, um receptor acoplado à proteína G que é ativado pela quimiocina CXCL13, funciona na migração de linfócitos e defesa humoral, desempenha um papel 10 na infecção por HIV-2 e possivelmente no desenvolvimento da AIDS, linfoma, mieloma e leucemia); 372 aa, pI: 8.54 MW: 41959 TM: 7 [P] Gene Chromosome: 11q23.3,*

Nucleotídeo

[0811]Número de acesso ao Genbank NM_001716

[0812]Número de versão do Genbank NM_001716.4 GI:342307092

[0813]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:49 PM

Polipeptídeo

[0814]Número de acesso ao Genbank NP_001707

[0815]Número de versão do Genbank NP_001707.1 GI:4502415

[0816]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:49 PM

Referências cruzadas

[0817]WO2004/040000; WO2004/015426; US2003/105292 (Exemplo 2); US6555339 (Exemplo 2); WO2002/61087 (Fig 1); WO2001/57188 (Reivindicação 20, página 269); WO2001/72830 (Páginas 12-13); WO2000/22129 (Exemplo 1, páginas 152-153, 15 Exemplo 2, páginas 254-256); WO99/28468 (Reivindicação 1, página 38); US5440021 (Exemplo 2, col 49-52); WO94/28931 (Páginas 56-58); WO92/17497 (Reivindicação 7, Fig 5); Dobner *et al* (1992) *Eur. J. Immunol.* 22:2795-2799; Barella *et al* (1995) *Biochem. J.* 309:773-779

[0818](30) *HLA-DOB (Subunidade beta da molécula de classe II MHC (antígeno Ia) que se liga a peptídeos e 20 os apresenta a linfócitos T CD4+); 273 aa, pI: 6.56, MW: 30820.TM: 1 [P] Gene Chromosome: 6p21.3)*

Nucleotídeo

[0819]Número de acesso ao Genbank NM_002120

[0820]Número de versão do Genbank NM_002120.3 GI:118402587

[0821]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 8, 2012 04:46 PM

Polipeptídeo

[0822]Número de acesso ao Genbank NP_002111

[0823]Número de versão do Genbank NP_002111.1 GI:4504403

[0824]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 8, 2012 04:46 PM

Referências cruzadas

[0825]Tonnelie *et al* (1985) *EMBO J.* 4(11):2839-2847; Jonsson *et al* (1989) *Immunogenetics* 29(6):411-413; Beck *et al* (1992) *J. Mol. Biol.* 228:433-441; Strausberg *et al* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 99:16899- 16903; Servenius *et al* (1987) *J. Biol. Chem.* 262:8759-8766; Beck *et al* (1996) *J. Mol. Biol.* 25 255:1-13; Naruse *et al* (2002) *Tissue Antigens* 59:512-519; WO99/58658 (Reivindicação 13, Fig

15); US6153408 (Col 35-38); US5976551 (col 168-170); US6011146 (col 145-146); Kasahara *et al* (1989) *Immunogenetics* 30(1):66-68; Larhammar *et al* (1985) *J. Biol. Chem.* 260(26):14111-14119

[0826](31) *P2X5 (Canal iônico vinculado ao ligante P2X do receptor purinérgico 5, um canal iônico vinculado pela ATP extracelular, pode estar envolvido na transmissão sináptica e neurogênese, a deficiência pode contribuir para a patofisiologia da instabilidade do detrusor idiopático); 422 aa, pl: 7.63, MW: 47206 TM: 1 [P] Gene Chromosome: 17p13.3).*

Nucleotídeo

[0827]Número de acesso ao Genbank NM_002561

[0828]Número de versão do Genbank NM_002561.3 GI:325197202

[0829]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 27, 2012 12:41 AM

Polipeptídeo

[0830]Número de acesso ao Genbank NP_002552

[0831]Número de versão do Genbank NP_002552.2 GI:28416933

[0832]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 27, 2012 12:41 AM

Referências cruzadas

[0833]Le *et al* (1997) *FEBS Lett.* 418(1-2):195-199; WO2004/047749; WO2003/072035 (Reivindicação 10); Touchman *et al* (2000) *Genome Res.* 10:165-173; WO2002/22660 (Reivindicação 20); WO2003/093444 (Reivindicação 1); WO2003/087768 (Reivindicação 1); WO2003/029277 (Página 82)

[0834](32) *CD72 (Antígeno de diferenciação de células B CD72, Lyb-2); 359 aa, pl: 8.66, MW: 40225, TM: 15 [P] Gene Chromosome: 9p13.3).*

Nucleotídeo

[0835]Número de acesso ao Genbank NM_001782

[0836]Número de versão do Genbank NM_001782.2 GI:194018444

[0837]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 26, 2012 01:43 PM

[0838]Polipeptídeo

[0839]Número de acesso ao Genbank NP_001773

[0840]Número de versão do Genbank NP_001773.1 GI:4502683

[0841]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 26, 2012 01:43 PM

Referências cruzadas

[0842]WO2004042346 (Reivindicação 65); WO2003/026493 (Páginas 51-52, 57-58); WO2000/75655 (Páginas 105-106); Von Hoegen *et al* (1990) *J. Immunol.* 144(12):4870-4877; Strausberg *et al* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 99:16899-16903.

[0843](33) *LY64 (Antígeno de linfócitos 64 (RP105), proteína de membrana tipo I da família da repetição rica em leucina (LRR), regula a ativação de células B e a apoptose, a perda de função está associada ao aumento da atividade da doença em pacientes com lupus eritematoso sistêmico); 661 aa, pl:6.20, MW: 74147 TM: 1 [P] Gene Chromosome: 5q12).*

Nucleotídeo

[0844]Número de acesso ao Genbank NM_005582

[0845]Número de versão do Genbank NM_005582.2 GI:167555126

[0846]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 2, 2012 01:50 PM

Polipeptídeo

[0847]Número de acesso ao Genbank NP_005573

[0848]Número de versão do Genbank NP_005573.2 GI:167555127

[0849]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 2, 2012 01:50 PM

Referências cruzadas

[0850]US2002/193567; WO97/07198 (Reivindicação 11, páginas 39-42); Miura *et al* (1996) *Genomics* 38(3):299-304; Miura *et al* (1998) *Blood* 92:2815-2822; WO2003/083047; WO97/44452 (Reivindicação 8, páginas 57-61); WO2000/12130 (Páginas 24-26).

[0851](34) *FcRH1* (a proteína tipo receptor Fc 1, um receptor putativo para o domínio Fc da imunoglobulina que contém domínios ITAM e tipo Ig do tipo C2, pode ter um papel na diferenciação dos linfócitos B 20); 429 aa, pl: 5.28, MW: 46925 TM: 1 [P] Gene Chromosome: 1q21-1q22)

Nucleotídeo

[0852]Número de acesso ao Genbank NM_052938

[0853]Número de versão do Genbank NM_052938.4 GI:226958543

[0854]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 2, 2012 01:43 PM

Polipeptídeo

[0855]Número de acesso ao Genbank NP_443170

[0856]Número de versão do Genbank NP_443170.1 GI:16418419

[0857]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 2, 2012 01:43 PM

Referências cruzadas

[0858]WO2003/077836; WO2001/38490 (Reivindicação 6, Fig 18E-1-18-E-2); Davis *et al* (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 98(17):9772-9777; WO2003/089624 (Reivindicação 8); EP1347046 (Reivindicação 1); WO2003/089624 (Reivindicação 7).

[0859](35) *IRTA2* (receptor da superfamília das imunoglobulinas associado à translocação 2, um imunoreceptor putativo com possíveis funções no desenvolvimento e linfomagenese das células B; a desregulação do gene por translocação ocorre em algumas malignidades das células B); 977 aa, pl: 6.88, MW: 106468, TM: 1 [P] Gene Chromosome: 1q21)

Nucleotídeo

[0860]Número de acesso ao Genbank AF343662

[0861]Número de versão do Genbank AF343662.1 GI:13591709

[0862]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 01:16 AM

Polipeptídeo

[0863]Número de acesso ao Genbank AAK31325

[0864]Número de versão do Genbank AAK31325.1 GI:13591710

[0865]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 01:16 AM

Referências cruzadas

[0866]AF343663, AF343664, AF343665, AF369794, AF397453, AK090423, AK090475, AL834187, AY358085; Mouse:AK089756, AY158090, AY506558; NP_112571.1; WO2003/024392 (Reivindicação 2, Fig 97); Nakayama *et al* (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 277(1):124-127; WO2003/077836; WO2001/38490 (Reivindicação 3, Fig 18B-1-18B-2).

[0867](36) *TENB2 (TMEFF2, tomoregulina, TPEF, HPP1, TR, proteoglicano da membrana putativa 35, relacionado à família EGF/heredulina dos fatores de crescimento e folistatina); 374 aa*

Nucleotídeo

[0868]Número de acesso ao Genbank AF179274

[0869]Número de versão do Genbank AF179274.2 GI:12280939

[0870]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 01:05 AM

Polipeptídeo

[0871]Número de acesso ao Genbank AAD55776

[0872]Número de versão do Genbank AAD55776.2 GI:12280940

[0873]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 11, 2010 01:05 AM

Referências cruzadas

[0874]Acesso NCBI : AAD55776, AAF91397, AAG49451, NCBI RefSeq: NP_057276; Gene NCBI: 23671; OMIM: 605734; SwissProt Q9UIK5; AY358907, CAF85723, CQ782436; WO2004/074320; JP2004113151; WO2003/042661; WO2003/009814; EP1295944 (Páginas 69-70); WO2002/30268 (Página 329); WO2001/90304; US2004/249130; US2004/022727; WO2004/063355; US2004/197325; US2003/232350; 5 US2004/005563; US2003/124579; Horie *et al* (2000) *Genomics* 67:146-152; Uchida *et al* (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*

266:593-602; Liang *et al* (2000) *Cancer Res.* 60:4907-12; Glynne-Jones *et al* (2001) *Int J Cancer.* Oct 15; 94(2):178-84.

[0875](37) *PSMA – FOLH1 (Folato hidrolase (antígeno de membrana específico da próstata) 1)*

Nucleotídeo

[0876]Número de acesso ao Genbank M99487

[0877]Número de versão do Genbank M99487.1 GI:190663

[0878]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:48 AM

Polipeptídeo

[0879]Número de acesso ao Genbank AAA60209

[0880]Número de versão do Genbank AAA60209.1 GI:190664

[0881]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:48 AM

Referências cruzadas

[0882]Israeli R.S., et al *Cancer Res.* 53 (2), 227-230 (1993)

Outras informações

[0883]Símbolo Oficial: FOLH1

[0884]Outros nomes alternativos: GIG27, FGCP, FOLH, GCP2, GCPII, NAALAD1, NAALAdase, PSM, PSMA, mGCP

[0885]Outras designações: dipeptidase acida ligada a alfa N-acetilada 1; dipeptidase ácida ligada a alfa N-acetilada; NAALADase I; proteína do gene inibidor do crescimento celular 27; carboxipeptidase foililpoli-gama-glutamato; carboxilase glutamato II; carboxipeptidase glutamato 2; carboxipeptidase glutamato II; carboxipeptidase glutamato de membrana; variante de antígeno de membrana específico da próstata F; pteroilpoly-gama-glutamato carboxipeptidase

ANTICORPOS

[0886]US 7,666,425:

[0887]Anticorpos produzidos por Híbridomas contendo as seguintes

referências ATCC: Acesso ATCC N° HB-12101, Acesso ATCC N° HB-12109, Acesso ATCC N° HB-12127 e ATCC acesso N° HB-12126.

[0888]Proscan: um anticorpo monoclonal selecionado dentre o grupo consistindo de 8H12, 3E11, 17G1, 29B4, 30C1 e 20F2 (US 7,811,564; Moffett S., et al *Hybridoma (Larchmt)*. 2007 Dec;26(6):363-72).

[0889]Cytogen: anticorpos monoclonais 7E11-C5 (acesso ATCC N° HB 10494) e 9H10-A4 (Acesso ATCC N° HB11430) – US 5,763,202

[0890]GlycoMimetics: NUH2 – Acesso ATCC N° HB 9762 (US 7,135,301)

[0891]Human Genome Science: HPRAJ70 – Acesso ATCC N° 97131 (US 6,824,993); Sequência de aminoácidos codificada pelo clone cDNA (HPRAJ70) depositado como o Depósito N° 97131 da *American Type Culture Collection* ("ATCC").

[0892]Medarex: Anticorpos anti-PSMA que carecem de resíduos fucosila - US 7,875,278

[0893]Anticorpos anti-PSMA de camundongos incluem o 3F5.4G6, 3D7.1.1, 4E10-1.14, 3E11, 4D8, 3E6, 3C9, 2C7, 1G3, 3C4, 3C6, 4D4, 1G9, 5C8B9, 3G6, 4C8B9, e anticorpos monoclonais. Hibridomas secretando 3F5.4G6, 3D7.1.1, 4E10-1.14, 3E11, 4D8, 3E6, 3C9, 2C7, 1G3, 3C4, 3C6, 4D4, 1G9, 5C8B9, 3G6 ou 4C8B9 foram depositados publicamente e são descritos na Pat. US N° 6,159,508. Hibridomas relevantes foram depositados publicamente e são descritos na Pat. U.S. N° 6,107,090. Ademais, anticorpos anti-PSMA humanizados, incluindo uma versão humanizada do J591, são descritos em mais detalhes na publicação PCT WO 02/098897.

[0894]Outros anticorpos PSMA anti-humanos de camundongo foram descritos na técnica, tal como mAb 107-1A4 (Wang, S. et al. (2001) *Int. J. Cancer* 92:871-876) e mAb 2C9 (Kato, K. et al. (2003) *Int. J. Urol.* 10:439-444).

[0895]Exemplos de anticorpos monoclonais anti-PSMA humanos incluem os anticorpos 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 e 1C3, isolados e caracterizados estruturalmente como descrito originalmente nas Publicações PCT WO

01/09192 e WO 03/064606 e no Pedido U.S. Provisório de Nº de Série 60/654,125, intitulado "Human Monoclonal Antibodies to Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)", depositado em 18 de fevereiro 2005. As sequências de aminoácidos V.sub.H de 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 e 1C3 são apresentadas nas SEQ ID NOs: 1-9, respectivamente. As sequências de aminoácidos V.sub.L de 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 e 1C3 são apresentadas nas SEQ ID NOs: 10-18, respectivamente.

[0896]Outros anticorpos anti-PSMA humanos incluem os anticorpos revelados na Publicação PCT WO 03/034903 e no Pedido US Nº 2004/0033229.

[0897]NW Biotherapeutics: Uma linhagem celular do hibridoma selecionada dentre o grupo que consiste de 3F5.4G6 contendo o número de acesso ATCC HB12060, 3D7-1.I. com o número de acesso ATCC HB12309, 4E10-1.14 com o número de acesso ATCC HB12310, 3E11 (ATCC HB12488), 4D8 (ATCC HB12487), 3E6 (ATCC HB12486), 3C9 (ATCC HB12484), 2C7 (ATCC HB12490), 1G3 (ATCC HB12489), 3C4 (ATCC HB12494), 3C6 (ATCC HB12491), 4D4 (ATCC HB12493), 1G9 (ATCC HB12495), 5C8B9 (ATCC HB12492) e 3G6 (ATCC HB12485) – vide a patente US 6,150,508

[0898]PSMA Development Company / Progenics / Cytogen – Seattle Genetics: mAb 3.9, produzido pelo hibridoma depositado sob o Número de Acesso ATCC PTA-3258 ou mAb 10.3, produzido pelo hibridoma depositado sob o Número de Acesso ATCC PTA-3347 - US 7,850,971

[0899]*PSMA Development Company* – Composições dos anticorpos PSMA (US 20080286284, Tabela 1)

[0900]Este pedido é uma divisão do pedido de patente US de Nº de Série 10/395,894, depositado em 21 de março de 2003 (US 7,850,971)

[0901]*University Hospital Freiburg, Alemanha* - mAbs 3/A12, 3/E7, and 3/F11 (Wolf P., et al *Prostate*. 2010 Apr 1;70(5):562-9).

[0902](38) SST (Receptor da Somatostatina; note que há 5 subtipos)

[0903](38.1) SSTR2 (Receptor da Somatostatina 2)

Nucleotídeo

[0904]Número de acesso ao Genbank NM_001050

[0905]Número de versão do Genbank NM_001050.2 GI:44890054

[0906]Data de atualização do registro do Genbank: Aug 19, 2012 01:37 PM

Polipeptídeo

[0907]Número de acesso ao Genbank NP_001041

[0908]Número de versão do Genbank NP_001041.1 GI:4557859

[0909]Data de atualização do registro do Genbank: Aug 19, 2012 01:37 PM

Referências cruzadas

[0910]Yamada Y., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89 (1), 251-255 (1992);
Susini C., et al Ann Oncol. 2006 Dec;17(12):1733-42

Outras informações

[0911]Símbolo oficial: SSTR2

[0912]Outras designações: SRIF-1; SS2R; receptor da somatostatina tipo 2

[0913](38.2) SSTR5 (Receptor da somatostatina 5)

Nucleotídeo

[0914]Número de acesso ao Genbank D16827

[0915]Número de versão do Genbank D16827.1 GI:487683

[0916]Data de atualização do registro do Genbank: Aug 1, 2006 12:45 PM

Polipeptídeo

[0917]Número de acesso ao Genbank BAA04107

[0918]Número de versão do Genbank BAA04107.1 GI:487684

[0919]Data de atualização do registro do Genbank: Aug 1, 2006 12:45 PM

Referências cruzadas

[0920]Yamada,Y., et al *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 195 (2), 844-852

(1993)

Outras informações

[0921]Símbolo Oficial: SSTR5

[0922]Outros Nomes Alternativos: SS-5-R

[0923]Outras Designações: Receptor da somatostatina subtipo 5; receptor da somatostatina tipo 5

[0924](38.3) SSTR1

[0925](38.4)SSTR3

[0926](38.5) SSTR4

[0927]AvB6 – *Ambas subunidades (39+40)*

[0928](39) ITGAV (*Integrina, alfa V;*

Nucleotídeo

[0929]Número de acesso ao Genbank M14648 J02826 M18365

[0930]Número de versão do Genbank M14648.1 GI:340306

[0931]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:56 AM

Polipeptídeo

[0932]Número de acesso ao Genbank AAA36808

[0933]Número de versão do Genbank AAA36808.1 GI:340307

[0934]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:56 AM

Referências cruzadas

[0935]Suzuki S., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83 (22), 8614-8618 (1986)

Outras informações

[0936]Símbolo Oficial: ITGAV

[0937]Outros Nomes Alternativos: CD51, MSK8, VNRA, VTNR

[0938]Outras Designações: antígeno identificado pelo anticorpo monoclonal L230; integrina alfa-V; integrina alfaVbeta3; integrina, alfa V (receptor de vitronectina, polipeptídeo alfa, antígeno CD51); receptor de vitronectina subunidade alfa

[0939](40) *ITGB6 (Integrina, beta 6)*

Nucleotídeo

[0940]Número de acesso ao Genbank NM_000888

[0941]Número de versão do Genbank NM_000888.3 GI:9966771

[0942]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 27, 2012 12:46 AM

Polipeptídeo

[0943]Número de acesso ao Genbank NP_000879

[0944]Número de versão do Genbank NP_000879.2 GI:9625002

[0945]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 27, 2012 12:46 AM

Referências cruzadas

[0946]Sheppard D.J., et al *Biol. Chem.* 265 (20), 11502-11507 (1990)

Outras informações

[0947]Símbolo Oficial: ITGB6

[0948]Outras Designações: integrin beta-6

ANTICORPOS

[0949]Biogen: US 7,943,742 – Clones do hibridoma 6.3G9 e 6.8G6 foram depositados com o ATCC, números de acesso ATCC PTA-3649 e -3645, respectivamente.

[0950]Biogen: US7,465,449 – Em algumas concretizações, o anticorpo compreende as mesmas sequências de polipeptídeos pesadas e leves que um anticorpo produzido pelo hibridoma 6.1A8, 6.3G9, 6.8G6, 6.2B1, 6.2B10, 6.2A1, 6.2E5, 7.1G10, 7.7G5 ou 7.1C5.

[0951]Centocor (J&J): US7,550,142; US7,163,681

[0952]Por exemplo, na US 7,550,142 – um anticorpo contendo regiões variáveis de cadeia leve humana e cadeia pesada humana compreendendo as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 7 e na SEQ ID NO: 8.

[0953]Seattle Genetics: 15H3 (Ryan MC., et al Cancer Res April 15,

2012; 72(Suplemento 8): 4630)

[0954](41) *CEACAM5 (Molécula de adesão celular relacionada ao antígeno carcinoembrionário 5)*

Nucleotídeo

[0955]Número de acesso ao Genbank M17303

[0956]Número de versão do Genbank M17303.1 GI:178676

[0957]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:47 AM

Polipeptídeo

[0958]Número de acesso ao Genbank AAB59513

[0959]Número de versão do Genbank AAB59513.1 GI:178677

[0960]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:47 AM

Referências cruzadas

[0961]Beauchemin N., et al *Mol. Cell. Biol.* 7 (9), 3221-3230 (1987)

Outras informações

[0962]Símbolo Oficial: CEACAM5

[0963]Outros Nomes Alternativos: CD66e, CEA

[0964]Outras Designações: antígeno de mecônio 100

ANTICORPOS

[0965]AstraZeneca-MedImmune:US 20100330103; US20080057063;

[0966]US20020142359

[0967]por exemplo, um anticorpo contendo regiões de determinação de complementaridade (CDRs) com as seguintes sequências: cadeia pesada; CDR1 - DNYMH, CDR2 - WIDPENGDT E YAPKFRG, CDR3 - LIYAGYLAMD Y; e cadeia leve CDR1 - SASSSVTYMH, CDR2 - STSNLAS, CDR3 - QQRSTYPLT.

[0968]Hibridoma 806.077 depositado como o Nº de depósito 96022936 na *European Collection of Cell Cultures* (ECACC).

[0969]Research Corporation Technologies, Inc.:US5,047,507

[0970]*Bayer Corporation*: US6,013,772

[0971]*BioAlliance*: US7,982,017; US7,674,605

[0972]US 7,674,605

[0973]um anticorpo compreendendo a sequência de região variável de cadeia pesada da sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1, e a sequência de região variável de cadeia leve da sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2.

[0974]um anticorpo compreendendo a sequência de região variável de cadeia pesada da sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5, e a sequência de região variável de cadeia leve da sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6.

[0975]*Celltech Therapeutics Limited*: US5,877,293

[0976]*The Dow Chemical Company*: US5,472,693; US6,417,337; US6,333,405

[0977]US5,472,693 – por exemplo, N^o ATCC CRL-11215

[0978]US6,417,337 – por exemplo, ATCC CRL-12208

[0979]US6,333,405 – por exemplo, ATCC CRL-12208

[0980]*Immunomedics, Inc*: US7,534,431; US7,230,084; US7,300,644; US6,730,300;

[0981]US20110189085

[0982]um anticorpo contendo CDRs da região variável de cadeia leve compreende: a CDR1 compreende KASQDVGTSA (SEQ ID NO: 20); a CDR2 compreende WTSTRHT (SEQ ID NO: 21); e a CDR3 compreende QQYSLYRS (SEQ ID NO: 22);

[0983]e as CDRs da região variável de cadeia pesada do referido anticorpo anti-CEA compreendem: CDR1 compreende TYWMS (SEQ ID NO: 23); CDR2 compreende EIHPDSSTINYAPSLKD (SEQ ID NO: 24); e CDR3 compreende LYFGFPWFAY (SEQ ID NO: 25).

[0984]US20100221175; US20090092598; US20070202044;

US20110064653; US20090185974; US20080069775.

[0985](42) *MET (met proto-oncogene; receptor do fator de crescimento de hepatócitos)*

Nucleotídeo

[0986]Número de acesso ao Genbank M35073

[0987]Número de versão do Genbank M35073.1 GI:187553

[0988]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 6, 2012 11:12 AM

Polipeptídeo

[0989]Número de acesso ao Genbank AAA59589

[0990]Número de versão do Genbank AAA59589.1 GI:553531

[0991]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 6, 2012 11:12 AM

Referências cruzadas

[0992]Dean M., et al *Nature* 318 (6044), 385-388 (1985)

Outras informações

[0993]Símbolo Oficial: MET

[0994]Outros Nomes Alternativos: AUTS9, HGFR, RCCP2, c-Met

[0995]Outras Designações: receptor de HGF; receptor de HGF/SF; receptor de SF; receptor do fator de crescimento de hepatócitos; met proto-oncogene tirosina quinase; proto-oncogene c-Met; receptor do fator de dispersão; tirosina-proteína quinase Met

ANTICORPOS

[0996]Abgenix/Pfizer: US20100040629

[0997]por exemplo, o anticorpo produzido pelo hibridoma 13.3.2 com o número de acesso PTA-5026 da American Type Culture Collection (ATCC); o anticorpo produzido pelo hibridoma 9.1.2 com o número de acesso ATCC PTA-5027; o anticorpo produzido pelo hibridoma 8.70.2 com o número de acesso ATCC PTA-5028; ou o anticorpo produzido pelo hibridoma 6.90.3 com o número de acesso ATCC

PTA-5029.

Amgen/Pfizer: US20050054019

[0998]por exemplo, um anticorpo compreendendo uma cadeia pesada com as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 2 em que X2 é glutamato e X4 é serina e uma cadeia leve contendo a sequência e aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4 em que X8 é alanina, sem as sequências de sinal; um anticorpo compreendendo uma cadeia pesada contendo as sequências de aminoácidos apresentadas SEQ ID NO: 6 e uma cadeia leve contendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 8, sem as sequências de sinal; um anticorpo compreendendo uma cadeia pesada contendo as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 10 e uma cadeia leve contendo a sequências de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 12, sem as sequências de sinais; ou um anticorpo compreendendo uma cadeia pesada contendo as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 14 e uma cadeia leve contendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 16, sem as sequências de sinais.

[0999]*Agouron Pharmaceuticals* (agora *Pfizer*): US20060035907

[01000]Eli Lilly: US20100129369

[01001]Genentech: US5,686,292; US20100028337; US20100016241; US20070129301; US20070098707; US20070092520, US20060270594; US20060134104; US20060035278; US20050233960; US20050037431

[01002]US 5,686,292 – por exemplo, ATCC HB-11894 e ATCC HB-11895

[01003]US 20100016241 – por exemplo, ATCC HB-11894 (hibridoma 1A3.3.13) ou HB-11895 (hibridoma 5D5.11.6)

[01004]*National Defense Medical Center*, Taiwan: Lu RM., et al *Biomaterials*. 2011 Apr;32(12):3265-74.

[01005]Novartis: US20090175860

[01006]por exemplo, um anticorpo compreendendo as sequências de CDR1, CDR2 e CDR3 da cadeia pesada 4687, em que as sequências de CDR1, CDR2 e CDR3 da cadeia pesada 4687 são os resíduos 26-35, 50-65 e 98-102, respectivamente, da SEQ ID NO: 58; e as sequências de CDR1, CDR2 e CDR3 da cadeia leve 5097, em que as sequências de CDR1, CDR2 e CDR3 da cadeia leve 5097 são resíduos 24-39,55-61, e 94-da SEQ ID NO: 37.

[01007]*Pharmacia Corporation*: US20040166544

[01008]*Pierre Fabre*: US20110239316, US20110097262, US20100115639

[01009]*Samsung*: US 20110129481 – Por exemplo, um anticorpo monoclonal produzido a partir de uma célula do hibridoma com o Número de Acesso KCLRF-BP-00219 ou o número de acesso KCLRF-BP-00223.

[01010]*Samsung*: US 20110104176 – por exemplo, um anticorpo produzido por uma célula do hibridoma com o Número de Acesso: KCLRF-BP-00220.

[01011]*University of Turin Medical School*: DN-30 Pacchiana G., et al *J Biol Chem*. 2010 Nov 12;285(46):36149-57

[01012]*Van Andel Research Institute*: Jiao Y., et al *Mol Biotechnol*. 2005 Sep;31(1):41-54.

[01013](43) *MUC1 (Mucina 1, superfície celular associada)*

Nucleotídeo

[01014]Número de acesso ao Genbank J05581

[01015]Número de versão do Genbank J05581.1 GI:188869

[01016]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:48 AM

Polipeptídeo

[01017]Número de acesso ao Genbank AAA59876

[01018]Número de versão do Genbank AAA59876.1 GI:188870

[01019]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:48 AM

Referências cruzadas

[01020]Gendler S.J., et al *J. Biol. Chem.* 265 (25), 15286-15293 (1990)

Outras informações

[01021]Símbolo Oficial: MUC1

[01022]Outros Nomes Alternativos: RP11-263K19.2, CD227, EMA, H23AG, KL-6, MAM6, MUC-1, MUC-1/SEC, MUC-1/X, MUC1/ZD, PEM, PEMT, PUM

[01023]Outras Designações: antígeno DF3; antígeno H23; antígeno associado ao carcinoma de mama DF3; mucina associada ao carcinoma; episialina; câncer pulmonar 6; mucina 1, transmembrana; mucina-1; mucina urinária reativa a amendoim; mucina epitelial polimórfica; mucina epitelial associada a tumor; antígeno de membrana epitelial associada a tumor; mucina associada a tumor

ANTICORPOS

[01024]AltaRex- Quest Pharma Tech: US 6,716,966 – por exemplo, um anticorpo Alt-1 produzido pelo hibridoma ATCC Nº PTA-975.

[01025]AltaRex- Quest Pharma Tech: US7,147,850

[01026]CRT: 5E5 - Sørensen AL., et al *Glycobiology* vol. 16 no. 2 pp. 96–107, 2006; HMFG2 – Burchell J., et al *Cancer Res.*, 47, 5476–5482 (1987)

[01027]Glycotope GT-MAB: GT-MAB 2.5-GEX (Website: <http://www.glycotope.com/pipeline/pankomab-gex>)

[01028]*Immunogen*: US7,202,346

[01029]por exemplo, anticorpo MJ-170: linhagem celular do hibridoma MJ-170 Nº de acesso ATCC PTA-5286 Anticorpo monoclonal MJ-171: linhagem celular do hibridoma MJ-171 nº de acesso ATCC PTA-5287; anticorpo monoclonal MJ-172: linhagem celular do hibridoma MJ-172 nº de acesso ATCC PTA-5288; ou anticorpo monoclonal MJ-173: linhagem celular do hibridoma MJ-173 ATCC nº de acesso PTA-5302

[01030]*Immunomedics*: US 6,653,104

[01031]Ramot Tel Aviv Uni: US7,897,351

[01032]Regents Uni. CA: US 7,183,388; US20040005647; US20030077676.

[01033]Roche GlycArt: US8,021,856

[01034]Russian National Cancer Research Center: Imuteran- Ivanov PK., et al
Biotechnol J. 2007 Jul;2(7):863-70

[01035]Technische Univ Braunschweig: (IIB6, HT186-B7, HT186-D11, HT186-G2, HT200-3A-C1, HT220-M-D1, HT220-M-G8) - Thie H., et al *PLoS One*. 2011 Jan 14;6(1):e15921

[01036](44) CA9 (*Anidrase carbônica IX*)

Nucleotídeo

[01037]Número de acesso ao Genbank . X66839

[01038]Número de versão do Genbank X66839.1 GI:1000701

[01039]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 2, 2011 10:15 AM

Polipeptídeo

[01040]Número de acesso ao Genbank CAA47315

[01041]Número de versão do Genbank CAA47315.1 GI:1000702

[01042]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 2, 2011 10:15 AM

Referências cruzadas

[01043]Pastorek J., et al *Oncogene* 9 (10), 2877-2888 (1994)

Outras informações

[01044]Símbolo Oficial: CA9

[01045]Outros Nomes Alternativos: CAIX, MN

[01046]Outras Designações: CA-IX; P54/58N; antígeno associado a RCC G250; proteína associada a RCC G250; carbonatodeidratase IX; anidrase carbônica 9; deidratase carbônica; antígeno de membrana MN; pMW1; antígeno associado a carcinoma de células renais G250

ANTICORPOS

[01047]Abgenix/Amgen: US20040018198

[01048]*Affibody*: Moléculas Affibody Anti-CAIX

[01049](<http://www.affibody.com/en/Product-Portfolio/Pipeline/>)

[01050]Bayer: US7,462,696

[01051]Bayer/Morphosys: 3ee9 mAb - Petrus HM., et al *Mol Cancer Ther.* 2012 Feb;11(2):340-9

[01052]*Harvard Medical School*: Anticorpos G10, G36, G37, G39, G45, G57, G106, G119, G6, G27, G40 and G125. Xu C., et al *PLoS One*. 2010 Mar 10;5(3):e9625

[01053]*Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences* (Bayer) - US5,955,075

[01054]por exemplo, M75- Nº de Acesso ATCC HB 11128 ou MN12 – Nº de Acesso ATCC HB 11647

[01055]*Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences*: US7,816,493

[01056]por exemplo, o anticorpo monoclonal M75 que é secretado pelo hibridoma VU-M75, que foi depositado na *American Type Culture Collection* sob o Nº ATCC HB 11128; ou o anticorpo monoclonal V/10 secretado pelo hibridoma V/10-VU, que foi depositado junto à Autoridade de Depósito Internacional da *Belgian Coordinated Collection of Microorganisms* (BCCM) no *Laboratorium voor Moleculaire Biologie-Plasmidencollectie* (LMBP) na Universidade Gent em Gent, Bélgica, sob o Nº de Acesso LMBP 6009CB.

[01057]*Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences* US20080177046; US20080176310; US20080176258; US20050031623

[01058]*Novartis*: US20090252738

[01059]Wilex: US7,691,375 – por exemplo, o anticorpo produzido pela linhagem celular do hibridoma DSM ASC 2526.

[01060]Wilex: US20110123537; Rencorex: Kennett RH., et al *Curr Opin Mol Ther.* 2003 Feb;5(1):70-5

[01061]Xencor: US20090162382

[01062](45) *EGFRvIII (Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), variante de transcrição 3,*

Nucleotídeo

[01063]Número de acesso ao Genbank NM_201283

[01064]Número de versão do Genbank NM_201283.1 GI:41327733

[01065]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:47 PM

Polipeptídeo

[01066]Número de acesso ao Genbank NP_958440

[01067]Número de versão do Genbank NP_958440.1 GI:41327734

[01068]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:47 PM

Referências cruzadas

[01069]Batra SK., et al *Cell Growth Differ* 1995;6:1251–1259.

ANTICORPOS:

[01070]US7,628,986 e US7,736,644 (Amgen)

[01071]Por exemplo, uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada selecionada dentre o grupo que consiste da SEQ ID NO: 142 e das variantes & uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve selecionada dentre o grupo que consiste da: SEQ ID NO: 144 e variantes.

[01072]US20100111979 (Amgen)

[01073]Por exemplo, um anticorpo compreendendo uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada compreendendo:

[01074]CDR1 consistindo de uma sequência selecionada dentre o grupo que consiste das sequências de aminoácidos para a região CDR1 dos anticorpos 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16), and 333 (SEQ ID NO: 17);

[01075]CDR2 consistindo de uma sequência selecionada dentre o grupo que consiste das sequências de aminoácidos para a região CDR2 dos anticorpos 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) e 333 (SEQ ID NO: 17); e

[01076]CDR3 consistindo de uma sequência selecionada dentre o grupo que consiste das sequências de aminoácidos para a região CDR3 dos anticorpos 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) e 333 (SEQ ID NO: 17).

[01077]US20090240038 (Amgen)

[01078]Por exemplo, um anticorpo contendo pelo menos um dos polipeptídeos de cadeia leve ou pesada compreende uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos selecionada dentre o grupo que consiste da: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144 e qualquer combinação das mesmas.

[01079]US20090175887 (Amgen)

[01080]Por exemplo, um anticorpo contendo uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada selecionada dentre o grupo que consiste da sequência de aminoácidos de cadeia pesada do anticorpo 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) e 333 (SEQ ID NO: 17).

[01081]US20090156790 (Amgen)

[01082]Por exemplo, um anticorpo contendo polipeptídeos de cadeia pesada

e um polipeptídeo de cadeia leve, em que pelo menos um dos polipeptídeos de cadeia leve ou pesada compreende uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à sequência de aminoácidos selecionada dentre o grupo que consiste de: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, e qualquer combinação das mesmas.

[01083]US20090155282, US20050059087 e US20050053608 (Amgen)

[01084]Por exemplo, uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de anticorpo selecionada dentre o grupo que consiste da sequência de aminoácidos de cadeia pesada do anticorpo 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) e 333 (SEQ ID NO: 17).

[01085]MR1-1 (US7,129,332; Duke)

[01086]Por exemplo, um anticorpo variante contendo a sequência da SEQ ID NO.18 com as substituições S98P-T99Y na CDR3 VH, e F92W na CDR3 VL.

[01087]L8A4, H10, Y10 (Wikstrand CJ., et al *Cancer Res.* 1995 Jul 15;55(14):3140-8; Duke)

[01088]US20090311803 (Harvard University)

[01089]Por exemplo, SEQ ID NO:9 para a região variável de cadeia pesada de anticorpo, e a SEQ ID NO: 3 para sequências de aminoácidos de região variável de cadeia leve

[01090]US20070274991 (EMD72000, também conhecida como matuzumab; Harvard University)

[01091]Por exemplo, SEQ ID NOs: 3 & 9 para cadeia leve e cadeia pesada, respectivamente

[01092]US6,129,915 (Schering)

[01093]Por exemplo, SEQ. ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

[01094]mAb CH12 - Wang H., et al *FASEB J.* 2012 Jan;26(1):73-80 (Shanghai Cancer Institute).

[01095]RAbDMvIII - Gupta P., et al *BMC Biotechnol.* 2010 Oct 7;10:72 (Stanford University Medical Center).

[01096]mAb Ua30 - Ohman L., et al *Tumour Biol.* 2002 Mar-Apr;23(2):61-9 (Uppsala University).

[01097]Han DG., et al *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2010 Jan;30(1):25-9 (Xi'an Jiaotong University).

[01098](46) *CD33 (molécula CD33)*

Nucleotídeo

[01099]Número de acesso ao Genbank M_23197

[01100]Número de versão do Genbank NM_23197.1 GI:180097

[01101]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:47 AM

Polipeptídeo

[01102]Número de acesso ao Genbank AAA51948

[01103]Número de versão do Genbank AAA51948.1 GI:188098

[01104]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:47 AM

Referências cruzadas

[01105]Simmons D., et al *J. Immunol.* 141 (8), 2797-2800 (1988)

Outras informações

[01106]Símbolo Oficial: CD33

[01107]Outros Nomes Alternativos: SIGLEC-3, SIGLEC3, p67

[01108]Outras Designações: antígeno CD33 (gp67); gp67; antígeno de superfície celular mielóide CD33; lectina tipo Ig de ligação a ácido siálico 3; lectina tipo Ig de ligação a ácido siálico

ANTICORPOS

[01109]H195 (Lintuzumab)- Raza A., et al *Leuk Lymphoma.* 2009

Aug;50(8):1336-44; US6,759,045 (Seattle Genetics/Immunomedics)

[01110]mAb OKT9: Sutherland, D.R. et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 78(7): 4515-4519 1981, Schneider,C., et al *J Biol Chem* 257, 8516-8522 (1982)

[01111]mAb E6: Hoogenboom,H.R., et al *J Immunol* 144, 3211-3217 (1990)

[01112]US6,590,088 (*Human Genome Sciences*)

[01113]Por exemplo, SEQ ID NOs: 1 e 2 e nº de acessos ATCC 97521

[01114]US7,557,189 (Immunogen)

[01115]Por exemplo, um anticorpo ou fragmento do mesmo compreendendo uma região variável de cadeia pesada que compreende três CDRs contendo as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs:1-3 e uma região variável de cadeia leve compreendendo três CDRs contendo as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs:4-6.

[01116](47) *CD19 (molécula CD19)*

Nucleotídeo

[01117]Número de acesso ao Genbank NM_001178098

[01118]Número de versão do Genbank NM_001178098.1 GI:296010920

[01119]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 10, 2012 12:43 AM

Polipeptídeo

[01120]Número de acesso ao Genbank NP_001171569

[01121]Número de versão do Genbank NP_001171569.1 GI:296010921

[01122]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 10, 2012 12:43 AM

Referências cruzadas

[01123]Tedder TF., et al *J. Immunol.* 143 (2): 712–7 (1989)

Outras informações

[01124]Símbolo Oficial: CD19

[01125]Outros Nomes Alternativos: B4, CVID3

[01126]Outras Designações: antígeno de linfócitos B CD19; antígeno de

superfície de linfócitos B B4; antígeno de superfície de células T Leu-12; antígeno de diferenciação CD19

ANTICORPOS

[01127]*Immunogen*: HuB4 - Al-Katib AM., et al *Clin Cancer Res.* 2009 Jun 15;15(12):4038-45.

[01128]4G7: Kügler M., et al *Protein Eng Des Sel.* 2009 Mar;22(3):135-47

[01129]Por exemplo, as sequências na Fig. 3 de Knappik, A. et al. *J Mol Biol* 2000 Feb;296(1):57-86

[01130]AstraZeneca /MedImmune: MEDI-551 - Herbst R., et al *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 Oct;335(1):213-22

[01131]Glenmark Pharmaceuticals: GBR-401 - Hou S., et al *Mol Cancer Ther* November 2011 10 (Meeting Abstract Supplement) C164

[01132]US7,109,304 (Immunomedics)

[01133]Por exemplo, um anticorpo compreendendo a sequência de hA19Vk (SEQ ID NO:7) e a sequência de hA19VH (SEQ ID NO:10)

[01134]US7,902,338 (Immunomedics)

[01135]Por exemplo, um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo que compreende as sequências da região de determinação de complementaridade CDR CDR1 da SEQ ID NO: 16 (KASQSVDYDGDSYLN); CDR2 da SEQ ID NO: 17 (DASNLVVS); e CDR3 da SEQ ID NO: 18 (QQSTEDPWT) e as sequências CDR de cadeia pesada CDR1 da SEQ ID NO: 19 (SYWMN); CDR2 de SEQ ID NO: 20 (QIWPGDGDNTNYNGKFKG) e CDR3 da SEQ ID NO: 21 (RETTTVGRYYYAMDY) e também compreende a estrutura de anticorpo humano (FR) e sequências de região constante com um ou mais resíduos de aminoácidos da região estrutural substituídos a partir das sequências de região estrutural correspondentes do anticorpo murino pai, e em que os referidos resíduos FR substituídos compreendem a substituição de serina por fenilalanina no resíduo Kabat

91 da região variável de cadeia pesada.

[01136]Medarex: MDX-1342 – Cardarelli PM., et al *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Feb;59(2):257-65.

[01137]MorphoSys /Xencor: MOR-208/XmAb-5574 - Zalevsky J., et al *Blood.* 2009 Apr 16;113(16):3735-43

[01138]US7,968,687 (Seattle Genetics)

[01139]Um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno compreendendo um domínio variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:9 e um domínio variável de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 24.

[01140]4G7 chim - Lang P., et al *Blood.* 2004 May 15;103(10):3982-5 (University of Tübingen)

[01141]Por exemplo, fig. 6 e a SEQ ID No: 80 da US20120082664

[01142]Zhejiang University School of Medicine: 2E8 - Zhang J., et al *J Drug Target.* 2010 Nov;18(9):675-8

[01143](48) *IL2RA (Receptor de Interleucina 2, alfa); Sequência de Referência NCBI: NM_000417.2);*

Nucleotídeo

[01144]Número de acesso ao Genbank NM_000417

[01145]Número de versão do Genbank NM_000417.2 GI:269973860

[01146]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 09, 2012 04:59 PM

Polipeptídeo

[01147]Número de acesso ao Genbank NP_000408

[01148]Número de versão do Genbank NP_000408.1 GI:4557667

[01149]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 09, 2012 04:59 PM

Referências cruzadas

[01150]Kuziel W.A., et al *J. Invest. Dermatol.* 94 (6 SUPPL), 27S-32S (1990)

Outras informações

[01151]Símbolo Oficial: IL2RA

[01152]Outros Nomes Alternativos: RP11-536K7.1, CD25, IDDM10, IL2R, TCGFR

[01153]Outras Designações: subunidade de receptor FIL-2 alfa; IL-2-RA; subunidade IL-2R alfa; IL2-RA; antígeno TAC; subunidade de receptor de interleucina-2 alfa; p55

ANTICORPOS

[01154]US6,383,487 (Novartis/UCL: Baxilisimab [Simulect])

[01155]US6,521,230 (Novartis/UCL: Baxilisimab [Simulect])

[01156]Por exemplo, um anticorpo tendo um sítio de ligação a antígeno compreende pelo menos um domínio que compreende CDR1 contendo a sequência de aminoácidos na SEQ. ID. NO: 7, CDR2 contendo a sequência de aminoácidos na SEQ. ID. NO: 8, e CDR3 contendo a sequência de aminoácidos SEQ. ID. NO: 9; ou a referida CDR1, CDR2 e CDR3 tomadas em sequência como um todo compreendem uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica às SEQ. ID. NOs: 7, 8 e 9 tomadas em sequência como um todo.

[01157]Daclizumab – Rech AJ., et al *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1174:99-106 (Roche)

[01158](49) *AXL (receptor AXL tirosina quinase)*

Nucleotídeo

[01159]Número de acesso ao Genbank M76125

[01160]Número de versão do Genbank M76125.1 GI:292869

[01161]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:53 AM

Polipeptídeo

[01162]Número de acesso ao Genbank AAA61243

[01163]Número de versão do Genbank AAA61243.1 GI:29870

[01164]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:53 AM

Referências cruzadas

[01165]O'Bryan J.P., et al *Mol. Cell. Biol.* 11 (10), 5016-5031 (1991);
Bergsagel P.L., et al *J. Immunol.* 148 (2), 590-596 (1992)

Outras informações

[01166]Símbolo Oficial: AXL

[01167]Outros Nomes Alternativos: JTK11, UFO

[01168]Outras Designações: oncogene AXL; sequência de
transformação/gene AXL; AXL oncogene; receptor quinase da proteína tirosina UFO
ANTICORPOS

[01169]YW327.6S2 - Ye X., et al *Oncogene*. 2010 Sep 23;29(38):5254-64.
(Genentech)

[01170]BergenBio: BGB324 (<http://www.bergenbio.com/BGB324>)

[01171](50) *CD30 - TNFRSF8 (Superfamília do receptor de fator de necrose
tumoral, membro 8)*

Nucleotídeo

[01172]Número de acesso ao Genbank M83554

[01173]Número de versão do Genbank M83554.1 GI:180095

[01174]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:53 AM

Polipeptídeo

[01175]Número de acesso ao Genbank AAA51947

[01176]Número de versão do Genbank AAA51947.1 GI:180096

[01177]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:53 AM

Referências cruzadas

[01178]Durkop H., et al *Cell* 68 (3), 421-427 (1992)

Outras informações

[01179]Símbolo Oficial: TNFRSF8

[01180]Outros Nomes Alternativos: CD30, D1S166E, Ki-1

[01181]Outras Designações: receptor CD30L; antígeno Ki-1; receptor de citocina CD30; antígeno de ativação de linfócito CD30; superfamília de receptores de fator de necrose tumoral membro 8

[01182](51) *BCMA (antígeno de maturação de células B) - TNFRSF17 (Superfamília de receptor de fator de necrose tumoral, membro 17)*

Nucleotídeo

[01183]Número de acesso ao Genbank Z29574

[01184]Número de versão do Genbank Z29574.1 GI:471244

[01185]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 02, 2011 10:40 AM

Polipeptídeo

[01187]Número de acesso ao Genbank CAA82690

[01188]Número de versão do Genbank CAA82690.1 GI:471245

[01189]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 02, 2011 10:40 AM

Referências cruzadas

[01190]Laabi Y., et al Nucleic Acids Res. 22 (7), 1147-1154 (1994)

Outras informações

[01191]Símbolo Oficial: TNFRSF17

[01192]Outros Nomes Alternativos: BCM, BCMA, CD269

[01193]Outras Designações: antígeno de maturação de células B; fator de maturação de células B; proteína de maturação de células B; superfamília de recepto de necrose tumoral, membro 17

[01194](52) *CT Ags – CTA (Antígenos de Câncer de Testículos)*

Referências cruzadas

[01195]Fratta E., et al. *Mol Oncol.* 2011 Apr;5(2):164-82; Lim SH., at al *Am J Blood Res.* 2012;2(1):29-35.

[01196](53) *CD174 (Lewis Y) - FUT3 (fucosiltransferase 3 (galactosídeo 3(4)-*

*L-fucosiltransferase, grupo sanguíneo deLewis)*Nucleotídeo

[01197]Número de acesso ao Genbank NM000149

[01198]Número de versão do Genbank NM000149.3 GI:148277008

[01199]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 26, 2012 04:49 PM

Polipeptídeo

[01200]Número de acesso ao Genbank NP_000140

[01201]Número de versão do Genbank NP_000140.1 GI:4503809

[01202]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 26, 2012 04:49 PM

Referências cruzadas[01203]Kukowska-Latallo, J.F., et al *Genes Dev.* 4 (8), 1288-1303 (1990)[01204]Outras informações

[01205]Símbolo Oficial: FUT3

[01206]Outros Nomes Alternativos: CD174, FT3B, FucT-III, LE, Les

[01207]Outras Designações: Lewis FT; alfa-(1,3/1,4)-fucosiltransferase; grupo sanguíneo Lewis alfa-4-fucosiltransferase; fucosiltransferase III; galactosídeo 3(4)-L-fucosiltransferase

[01208](54) *CLEC14A (família do domínio de lectina tipo C 14, membro A; Número de acesso ao Genbank NM175060)*

Nucleotídeo

[01209]Número de acesso ao Genbank NM175060

[01210]Número de versão do Genbank NM175060.2 GI:371123930

[01211]Data de atualização do registro do Genbank: Apr 01, 2012 03:34 PM

Polipeptídeo

[01212]Número de acesso ao Genbank NP_778230

[01213]Número de versão do Genbank NP_778230.1 GI:28269707

[01214]Data de atualização do registro do Genbank: Apr 01, 2012 03:34 PM

Outras informações

[01215]Símbolo Oficial: CLEC14A

[01216]Outros Nomes Alternativos: UNQ236/PRO269, C14orf27, CEG1, EGFR-5

[01217]Outras Designações: família do domínio de lectina tipo C 14 membro A; proteína contendo domínio tipo CLECT e EGF; receptor de fator de crescimento epidérmico 5

[01218](55) *GRP78 – HSPA5 (proteína de choque térmico 70kDa 5 (proteína regulada por glicose, 78kDa)*

Nucleotídeo

[01219]Número de acesso ao Genbank NM005347

[01220]Número de versão do Genbank NM005347.4 GI:305855105

[01221]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:42 PM

Polipeptídeo

[01222]Número de acesso ao Genbank NP_005338

[01223]Número de versão do Genbank NP_005338.1 GI:16507237

[01224]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:42 PM

Referências cruzadas

[01225]Ting J., et al *DNA* 7 (4), 275-286 (1988)

Outras informações

[01226]Símbolo Oficial: HSPA5

[01227]Outros Nomes Alternativos: BIP, GRP78, MIF2

[01228]Outras Designações: proteína regulada por glicose 78 kDa; proteína de ligação de Ca(2+) lumenal do retículo endoplásmico grp78; proteína de ligação a cadeia pesada da imunoglobulina

[01229](56) *CD70 (molécula CD70) L08096*

Nucleotídeo

[01230]Número de acesso ao Genbank L08096

[01231]Número de versão do Genbank L08096.1 GI:307127

[01232]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2012 08:54 AM

Polipeptídeo

[01233]Número de acesso ao Genbank AAA36175

[01234]Número de versão do Genbank AAA36175.1 GI:307128

[01235]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2012 08:54 AM

Referências cruzadas

[01236]Goodwin R.G., et al *Cell* 73 (3), 447-456 (1993)

Outras informações

[01237]Símbolo Oficial: CD70

[01238]Outros Nomes Alternativos: CD27L, CD27LG, TNFSF7

[01239]Outras Designações: ligante CD27; CD27-L; antígeno CD70; antígeno Ki-24; antígeno de superfície CD70; superfamília (ligante) do fator de necrose tumoral, membro 7; superfamília de ligante do fator de necrose tumoral, membro 7

ANTICORPOS

[01240]MDX-1411 contra CD70 (Medarex)

[01241]h1F6 (Ofiazoglu, E., et al, Clin Cancer Res. 2008 Oct 1;14(19):6171-80; Seattle Genetics)

[01242]Por exemplo, refira-se à US20060083736 SEQ ID NOs: 1, 2, 11 e 12 e Fig. 1.

[01243](57) *Antígenos específicos de células-troncos. Por exemplo:*

[01244]5T4 (vide a entrada (63) abaixo)

[01245]CD25 (vide a entrada (48) acima)

[01246]CD32

(a)Polipeptídeo

i.Número de acesso ao Genbank ABK42161

- ii. Número de versão do Genbank ABK42161.1 GI:117616286
 - iii. Data de atualização do registro do Genbank: Jul 25, 2007 03:00 PM
- [01247]LGR5/GPR49

(a)Nucleotídeo

- i. Número de acesso ao Genbank NM_003667
 - ii. Número de versão do Genbank NM_003667.2 GI:24475886
 - iii. Data de atualização do registro do Genbank: Jul 22, 2012 03:38 PM
- (b)Polipeptídeo

- i. Número de acesso ao Genbank NP_003658
 - ii. Número de versão do Genbank NP_003658.1 GI:4504379
 - iii. Data de atualização do registro do Genbank: Jul 22, 2012 03:38 PM
- [01248]Prominin/CD133

(a)Nucleotídeo

- i. Número de acesso ao Genbank NM_006017
 - ii. Número de versão do Genbank NM_006017.2 GI:224994187
 - iii. Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:47 PM
- (b)Polipeptídeo

- i. Número de acesso ao Genbank NP_006008
 - ii. Número de versão do Genbank NP_006008.1 GI:5174387
 - iii. Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:47 PM
- [01249](58) ASG-5

Referências cruzadas

[01250](Smith L.M., et.al *AACR 2010 Annual Meeting* (abstract #2590); Gudas J.M., et.al. *AACR 2010 Annual Meeting* (abstract #4393)

[01251]ANTICORPOS

[01252]Anticorpo Anti-AGS-5: M6.131 (Smith, L.M., et.al *AACR 2010 Annual Meeting* (abstract #2590)

[01253](59) *ENPP3 (Ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase 3)*

Nucleotídeo

[01254]Número de acesso ao Genbank AF005632

[01255]Número de versão do Genbank AF005632.2 GI:4432589

[01256]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 10, 2010 09:41 PM

Polipeptídeo

[01257]Número de acesso ao Genbank AAC51813

[01258]Número de versão do Genbank AAC51813.1 GI:2465540

[01259]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 10, 2010 09:41 PM

Referências cruzadas

[01260]Jin-Hua P., et al *Genomics* 45 (2), 412-415 (1997)

Outras informações

[01261]Símbolo Oficial: ENPP3

[01262]Outros Nomes Alternativos: RP5-988G15.3, B10, CD203c, NPP3, PD-IBETA, PDNP3

[01263]Outras Designações: E-NPP 3; dJ1005H11.3 (fosfodiesterase I/nucleotídeo pirofosfatase 3); dJ914N13.3 (fosfodiesterase I/nucleotídeo pirofosfatase 3); ectonucleotídeo membro da família pirofosfatase/fosfodiesterase 3; gp130RB13-6; fosfodiesterase I beta; fosfodiesterase I/nucleotídeo pirofosfatase 3; fosfodiesterase-I beta

[01264](60) *PRR4 (rico em Prolina 4 (lacrimal))*

Nucleotídeo

[01265]Número de acesso ao Genbank NM_007244

[01266]Número de versão do Genbank NM_007244.2 GI:154448885

[01267]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 28, 2012 12:39 PM

Polipeptídeo

[01268]Número de acesso ao Genbank NP_009175

[01269]Número de versão do Genbank NP_009175.2 GI:154448886

[01270]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 28, 2012 12:39 PM

Referências cruzadas

[01271]Dickinson D.P., et al *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36 (10), 2020-2031 (1995)

Outras informações

[01272]Símbolo Oficial: PRR4

[01273]Outros Nomes Alternativos: LPRP, PROL4

[01274]Outras Designações: proteína rica em prolina lacrimal; proteína rica em prolina associada ao carcinoma nasofaríngeo 4; polipeptídeo rico em prolina 4; proteína rica em prolina 4

[01275](61) GCC – GUCY2C (*guanilato ciclase 2C (receptor de enterotoxina termoestável)*)

Nucleotídeo

[01276]Número de acesso ao Genbank NM_004963

[01277]Número de versão do Genbank NM_004963.3 GI:222080082

[01278]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 02, 2012 01:50 PM

Polipeptídeo

[01279]Número de acesso ao Genbank NP_004954

[01280]Número de versão do Genbank NP_004954.2 GI:222080083

[01281]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 02, 2012 01:50 PM

Referências cruzadas

[01282]De Sauvage F.J., et al *J. Biol. Chem.* 266 (27), 17912-17918 (1991); Singh S., et al *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 179 (3), 1455-1463 (1991)

Outras informações

[01283]Símbolo Oficial: GUCY2C

[01284]Outros Nomes Alternativos: DIAR6, GUC2C, MUCIL, STAR

[01285]Outras Designações: GC-C; receptor STA; guanilil ciclase C; hSTAR; receptor de enterotoxina termoestável; guanilato ciclase intestinal

[01286](62) *Liv-1 – SLC39A6 (Família de transportadores de soluto 39 (transportador de zinco), membro 6)*

Nucleotídeo

[01287]Número de acesso ao Genbank U41060

[01288]Número de versão do Genbank U41060.2 GI:12711792

[01289]Data de atualização do registro do Genbank: Nov 30, 2009 04:35 PM

Polipeptídeo

[01290]Número de acesso ao Genbank AAA96258

[01291]Número de versão do Genbank AAA96258.2 GI:12711793

[01292]Data de atualização do registro do Genbank: Nov 30, 2009 04:35 PM

Referências cruzadas

[01293]Taylor KM., et al *Biochim Biophys Acta*. 2003 Apr 1;1611(1-2):16-30

Outras informações

[01294]Símbolo Oficial: SLC39A6

[01295]Outros Nomes Alternativos: LIV-1

[01296]Outras Designações: proteína LIV-1, regulada por estrogênio; ZIP-6; proteína regulada por estrogênio LIV-1; família de transportadores de soluto 39 (transportador de íons metálicos), membro 6; família de transportadores de soluto 39 membro 6; transportador de zinco ZIP6; proteína 6 tipo zrt e lrt

[01297](63) *5T4, Glicoproteína de trofoblasto, TPBG – TPBG (glicoproteína de trofoblasto)*

Nucleotídeo

[01298]Número de acesso ao Genbank AJ012159

[01299]Número de versão do Genbank AJ012159.1 GI:3805946

[01300]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 01, 2011 10:27 AM

Polipeptídeo

[01301]Número de acesso ao Genbank CAA09930

[01302]Número de versão do Genbank CAA09930.1 GI:3805947

[01303]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 01, 2011 10:27 AM

Referências cruzadas

[01304]King K.W., et al *Biochim. Biophys. Acta* 1445 (3), 257-270 (1999)

Outras informações

[01305]Símbolo Oficial: TPBG

[01306]Outros Nomes Alternativos: 5T4, 5T4AG, M6P1

[01307]Outras Designações: antígeno oncofetal 5T4; glicoproteína de trofoblasto oncofetal 5T4; glicoproteína de oncotrofoblasto 5T4

[01308](64) *CD56 – NCMA1 (Molécula de adesão celular neural 1)*

Nucleotídeo

[01310]Número de acesso ao Genbank NM_000615

[01311]Número de versão do Genbank NM_000615.6 GI:336285433

[01312]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 23, 2012 02:32 PM

Polipeptídeo

[01313]Número de acesso ao Genbank NP_000606

[01314]Número de versão do Genbank NP_000606.3 GI:94420689

[01315]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 23, 2012 02:32 PM

Referências cruzadas

[01316]Dickson, G., et al, *Cell* 50 (7), 1119-1130 (1987)

Outras informações

[01317]Símbolo Oficial: NCAM1

[01318]Outros Nomes Alternativos: CD56, MSK39, NCAM

[01319]Outras Designações: antígeno reconhecido pelo anticorpo monoclonal 5.1H11; molécula de adesão de célula neural, NCAM

[01320]ANTICORPOS

[01321]Immunogen: HuN901 (Smith SV., et al *Curr Opin Mol Ther.* 2005 Aug;7(4):394-401)

[01322]Por exemplo, vide o anticorpo humanizado de camundongo N901. Vide a Fig. 1b e 1e de Roguska, M.A., et al. *Proc Natl Acad Sci USA* Feb 1994;91:969-973.

[01323](65) *CanAg (Antígeno associado a tumor CA242)*

Referências cruzadas

[01324]Haglund C., et al *Br J Cancer* 60:845-851, 1989;Baeckstrom D., et al *J Biol Chem* 266:21537-21547, 1991

ANTICORPOS

[01325]huC242 (Tolcher AW et al., *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):211-22; Immunogen)

[01326]Por exemplo, vide a US20080138898A1 SEQ ID NO: 1 e 2

[01327](66) *FOLR1 (Receptor de Folato 1)*

Nucleotídeo

[01328]Número de acesso ao Genbank J05013

[01329]Número de versão do Genbank J05013.1 GI:182417

[01330]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:47 AM

Polipeptídeo

[01331]Número de acesso ao Genbank AAA35823

[01332]Número de versão do Genbank AAA35823.1 GI:182418

[01333]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:47 AM

Referências cruzadas

[01334]Elwood P.C., et al *J. Biol. Chem.* 264 (25), 14893-14901 (1989)

Outras informações

[01335]Símbolo Oficial: FOLR1

[01336]Outros Nomes Alternativos: FBP, FOLR

[01337]Outras Designações: FR-alfa; células KB FBP; proteína de ligação a folato adulta; proteína de ligação a folato; receptor de folato alfa; receptor de folato, adulto; antígeno associado a tumor ovariano MOv18

[01338]*ANTICORPOS*

[01339]M9346A - Whiteman KR., et al *Cancer Res* April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4628 (Immunogen)

[01340](67) *GPNMB (Glicoproteína (transmembrana) nmb)*

Nucleotídeo

[01341]Número de acesso ao Genbank X76534

[01342]Número de versão do Genbank X76534.1 GI:666042

[01343]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 02, 2011 10:10 AM

Polipeptídeo

[01344]Número de acesso ao Genbank CAA54044

[01345]Número de versão do Genbank CAA54044.1 GI:666043

[01346]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 02, 2011 10:10 AM

Referências cruzadas

[01347]Weternan M.A., et al *Int. J. Cancer* 60 (1), 73-81 (1995)

Outras informações

[01348]Símbolo Oficial: GPNMB

[01349]Outros Nomes Alternativos: UNQ1725/PRO9925, HGFIN, NMB

[01350]Outras Designações: glicoproteína NMB; proteína tipo nmb de glicoproteína; osteoactivina; glicoproteína transmembrana HGFIN; transmembrane glicoproteína transmembrana NMB

ANTICORPOS

[01351]Celldex Therapeutics: CR011 (Tse KF., et al *Clin Cancer Res.* 2006 Feb 15;12(4):1373-82)

35

[01352]Por exemplo, vide a EP1827492B1 SEQ ID NO: 22, 24, 26, 31, 33 e

[01353](68) *TIM-1 – HAVCR1 (receptor celular 1 do virus da Hepatite A)*

Nucleotídeo

[01354]Número de acesso ao Genbank AF043724

[01355]Número de versão do Genbank AF043724.1 GI:2827453

[01356]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 10, 2010 06:24 PM

Polipeptídeo

[01357]Número de acesso ao Genbank AAC39862

[01358]Número de versão do Genbank AAC39862.1 GI:2827454

[01359]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 10, 2010 06:24 PM

Referências cruzadas

[01360]Feigelsstock D., et al *J. Virol.* 72 (8), 6621-6628 (1998)

Outras informações

[01361]Símbolo Oficial: HAVCR1

[01362]Outros Nomes Alternativos: HAVCR, HAVCR-1, KIM-1, KIM1, TIM, TIM-1, TIM1, TIMD-1, TIMD1

[01363]Outras Designações: domínio da imunoglobulina de células T e proteína do domínio da mucina 1; proteína de membrana de células T 1; molécula de lesão renal 1

[01364](69) *RG-1/Prostate tumor target Mindin – Mindin/RG-1*

Referências cruzadas

[01365]Parry R., et al *Cancer Res.* 2005 Sep 15;65(18):8397-405

[01366](70) *B7-H4 – VTCN1 (domínio de conjunto V contendo inibidor 1 de ativação de células T)*

Nucleotídeo

[01367]Número de acesso ao Genbank BX648021

[01368]Número de versão do Genbank BX648021.1 GI:34367180

[01369]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 02, 2011 08:40 AM

Referências cruzadas

[01370]Sica GL., et al *Immunity*. 2003 Jun;18(6):849-61

Outras informações

[01371]Símbolo Oficial: VTCN1

[01372]Outros Nomes Alternativos: RP11-229A19.4, B7-H4, B7H4, B7S1, B7X, B7h.5, PRO1291, VCTN1

[01373]Outras Designações: membro da família B7, H4; membro da superfamília B7 1; molécula coestimulatória de células T B7x; molécula coestimulatória de células T B7x; inibidor de ativação 1 de células T contendo domínio de conjunto V; proteína coestimulatória imune B7-H4

[01374](71) *PTK7 (PTK7 proteína tirosina quinase 7)*

Nucleotídeo

[01375]Número de acesso ao Genbank AF447176

[01376]Número de versão do Genbank AF447176.1 GI:17432420

[01377]Data de atualização do registro do Genbank: Nov 28, 2008 01:51 PM

Polipeptídeo

[01378]Número de acesso ao Genbank AAL39062

[01379]Número de versão do Genbank AAL39062.1 GI:17432421

[01380]Data de atualização do registro do Genbank: Nov 28, 2008 01:51 PM

Referências cruzadas

[01381]Park S.K.,et al *J. Biochem.* 119 (2), 235-239 (1996)

Outras informações

[01382]Símbolo Oficial: PTK7

[01383]Outros Nomes Alternativos: CCK-4, CCK4

[01384]Outras Designações: quinase de carcinoma de cólon 4; quinase de

proteína tirosina inativa 7; pseudo-receptor de tirosina quinase 7; proteína tirosina tipo quinase 7

[01385](72) *CD37 (molécula de CD37)*

Nucleotídeo

[01386]Número de acesso ao Genbank NM_001040031

[01387]Número de versão do Genbank NM_001040031.1 GI:91807109

[01388]Data de atualização do registro do Genbank: Jul 29, 2012 02:08 PM

Polipeptídeo

[01389]Número de acesso ao Genbank NP_001035120

[01390]Número de versão do Genbank NP_001035120.1 GI:91807110

[01391]Data de atualização do registro do Genbank: Jul 29, 2012 02:08 PM

Referências cruzadas

[01392]Schwartz-Albiez R., et al *J. Immunol.* 140 (3), 905-914 (1988)

Outras informações

[01393]Símbolo Oficial: CD37

[01394]Outros Nomes Alternativos: GP52-40, TSPAN26

[01395]Outras Designações: antígeno CD37; antígeno de diferenciação celular 37; antígeno de leucócitos CD37; antígeno de superfície de leucócito CD37; tetraspanina-26; tspan-26

ANTICORPOS

[01396]Boehringer Ingelheim: mAb 37.1 (Heider KH., et al *Blood.* 2011 Oct 13;118(15):4159-68)

[01397]Trubion: CD37-SMIP (G28-1 scFv-Ig) ((Zhao X., et al *Blood.* 2007;110: 2569-2577)

[01398]Por exemplo, vide a US20110171208A1 SEQ ID NO: 253

[01399]Immunogen: K7153A (Deckert J., et al *Cancer Res* April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4625)

[01400](73) *CD138 – SDC1 (sindecano 1)*

Nucleotídeo

[01401]Número de acesso ao Genbank AJ551176

[01402]Número de versão do Genbank AJ551176.1 GI:29243141

[01403]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 01, 2011 12:09 PM

Polipeptídeo

[01404]Número de acesso ao Genbank CAD80245

[01405]Número de versão do Genbank CAD80245.1 GI:29243142

[01406]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 01, 2011 12:09 PM

Referências cruzadas

[01407]O'Connell FP., et al *Am J Clin Pathol.* 2004 Feb;121(2):254-63

Outras informações

[01408]Símbolo Oficial: SDC1

[01409]Outros Nomes Alternativos: CD138, SDC, SYND1, sindecano

[01410]Outras Designações: antígeno CD138; receptor de fator de crescimento de fibroblastos proteoglicano de heparan sulfato; proteoglicano sindecano 1; sindecano-1

ANTICORPOS

[01411]Biotest: MAb quimerizado (nBT062) - (Jagannath S., et al Poster *ASH* #3060, 2010; WIPO Patent Application WO/2010/128087)

[01412]Por exemplo, vide a US20090232810 SEQ ID NO: 1 e 2

[01413]Immunogen: B-B4 (Tassone P., et al *Blood* 104_3688-3696)

[01414]Por exemplo, vide a US20090175863A1 SEQ ID NO: 1 e 2

[01415](74) *CD74 (molécula CD74, complexo principal de histocompatibilidade, cadeia invariante classe II)*

Nucleotídeo

[01416]Número de acesso ao Genbank NM_004355

[01417]Número de versão do Genbank NM_004355.1 GI:343403784

[01418]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 23, 2012 02:30 PM

Polipeptídeo

[01419]Número de acesso ao Genbank NP_004346

[01420]Número de versão do Genbank NP_004346.1 GI:10835071

[01421]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 23, 2012 02:30 PM

Referências cruzadas

[01422]Kudo,J., et al *Nucleic Acids Res.* 13 (24), 8827-8841 (1985)

Outras informações

[01423]Símbolo Oficial: CD74

[01424]Outros Nomes Alternativos: DHLAG, HLADG, II, Ia-GAMMA

[01425]Outras Designações: antígeno CD74 (polipeptídeo invariante do complexo principal de histocompatibilidade, associado ao antígeno classe II); HLA cadeia gama do antígeno de histocompatibilidade classe II; cadeia invariante associada aos antígenos HLA-DR; HLA-DR-gama; cadeia invariante associada a Ia; cadeia gama HLA-DR MHC; antígenos de cadeia gama de classe II; p33

ANTICORPOS

[01426]Immunomedics: hLL1 (Milatuzumab,) - Berkova Z., et al *Expert Opin Investig Drugs.* 2010 Jan;19(1):141-9)

[01427]Por exemplo, vide a US20040115193 SEQ ID NOs: 19, 20, 21, 22, 23 e 24

[01428]Genmab: HuMax-CD74 (vide o site na Internet)

[01429](75) *Claudins – CLs (Claudins)*

Referências cruzadas

[01430]Offner S., et al *Cancer Immunol Immunother.* 2005 May; 54(5):431-45, Suzuki H., et al *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul;1258:65-70)

[01431]Em humanos, 24 membros da família foram descritos – vide a

referência na literatura.

[01432](76) *EGFR (Receptor do fator de crescimento epidérmico)*

Nucleotídeo

[01433]Número de acesso ao Genbank NM_005228

[01434]Número de versão do Genbank NM_005228.3 GI:41927737

[01435]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:47 PM

Polipeptídeo

[01436]Número de acesso ao Genbank NP_005219

[01437]Número de versão do Genbank NP_005219.2 GI:29725609

[01438]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:47 PM

Referências cruzadas

[01439]Dhomen NS., et al *Crit Rev Oncog.* 2012;17(1):31-50

Outras informações

[01440]Símbolo Oficial: EGFR

[01441]Outros Nomes Alternativos: ERBB, ERBB1, HER1, PIG61, mENA

[01442]Outras Designações: leucemia viral eritroblástica aviária (v-erb-b) homólogo do oncogene; proteína de inibição do crescimento celular 40; proteína de indução de proliferação celular 61; proto-oncogene c-ErbB-1; receptor quinase de proteína tirosina erbB-1

ANTICORPOS

[01443]BMS: Cetuximab (Erbix) - Broadbridge VT., et al *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 May;12(5):555-65.

[01444]Por exemplo, vide a US6217866 – depósito ATTC Nº 9764.

[01445]Amgen: Panitumumab (Vectibix) - Argiles G., et al *Future Oncol.* 2012 Apr;8(4):373-89

[01446]Por exemplo, vide a US6235883 SEQ ID NOs: 23-38.

[01447]Genmab: Zalutumumab - Rivera F., et al *Expert Opin Biol Ther.* 2009

May;9(5):667-74.

[01448]YM Biosciences: Nimotuzumab - Ramakrishnan MS., et al *MAbs*. 2009 Jan-Feb;1(1):41-8.

[01449]Por exemplo, vide a US5891996 SEQ ID NOs: 27-34.

[01450](77) *Her3 (ErbB3) – ERBB3 (homólogo do oncogene viral de leucemia eritroblástica v-erb-b2 3 (aviário))*

Nucleotídeo

[01451]Número de acesso ao Genbank M34309

[01452]Número de versão do Genbank M34309.1 GI:183990

[01453]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:47 PM

Polipeptídeo

[01454]Número de acesso ao Genbank AAA35979

[01455]Número de versão do Genbank AAA35979.1 GI:306841

[01456]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:47 PM

Referências cruzadas

[01457]Plowman, G.D., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87 (13), 4905-4909 (1990)

Outras informações

[01458]Símbolo Oficial: ERBB3

[01459]Outros Nomes Alternativos: ErbB-3, HER3, LCCS2, MDA-BF-1, c-erbB-3, c-erbB3, erbB3-S, p180-ErbB3, p45-sErbB3, p85-sErbB3

[01460]Outras Designações: proteína tipo proto c-ErbB-3; receptor quinase de proteína tirosina erbB-3; receptor de superfície celular do tipo tirosina quinase HER3

ANTICORPOS

[01461]Merimack Pharma : MM-121 (Schoeberl B., et al *Cancer Res*. 2010 Mar 15;70(6):2485-2494)

[01462]Por exemplo, vide a US2011028129 SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e

8.

[01463](78) *RON - MST1R (receptor de estimulação de macrófago 1 (tirosina quinase relacionada a c-met))*

Nucleotídeo

[01464]Número de acesso ao Genbank X70040

[01465]Número de versão do Genbank X70040.1 GI:36109

[01466]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 02, 2011 10:17 PM

Polipeptídeo

[01467]Número de acesso ao Genbank CCA49634

[01468]Número de versão do Genbank CCA49634.1 GI:36110

[01469]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 02, 2011 10:17 PM

Referências cruzadas

[01470]Ronsin C., et al *Oncogene* 8 (5), 1195-1202 (1993)

Outras informações

[01471]Símbolo Oficial: MST1R

[01472]Outros Nomes Alternativos: CD136, CDw136, PTK8, RON

[01473]Outras Designações: receptor MSP; MST1R variante RON30; MST1R variante RON62; PTK8 proteína tirosina quinase 8; RON variante E2E3; tirosina quinase relacionada a c-met; receptor de proteína de estimulação de macrófago; p185-Ron; variante RON solúvel 1; variante RON solúvel 2; variante RON solúvel 3; variante RON solúvel 4

[01474](79) *EPHA2 (receptor de EPH A2)*

Nucleotídeo

[01475]Número de acesso ao Genbank BC037166

[01476]Número de versão do Genbank BC037166.2 GI:33879863

[01477]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 06, 2012 01:59 PM

Polipeptídeo

[01478]Número de acesso ao Genbank AAH37166

[01479]Número de versão do Genbank AAH37166.1 GI:22713539

[01480]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 06, 2012 01:59 PM

Referências cruzadas

[01481]Strausberg R.L., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (26), 16899-16903 (2002)

Outras informações

[01482]Símbolo Oficial: EPHA2

[01483]Outros Nomes Alternativos: ARCC2, CTPA, CTPP1, ECK

[01484]Outras Designações: receptor de efrina 2 tipo A; proteína tirosina quinase de receptor de célula epitelial; variante EPHA2 solúvel 1; receptor quinase de proteína tirosina ECK

[01485]ANTICORPOS

[01486]Medimmune: 1C1 (Lee JW., et al *Clin Cancer Res.* 2010 May 1;16(9):2562-2570)

[01487]Por exemplo, vide a US20090304721A1 Fig. 7 e 8.

[01488](80) *CD20 – MS4A1 (4 domínios transmembrana, subfamília A, membro 1)*

Nucleotídeo

[01489]Número de acesso ao Genbank M27394

[01490]Número de versão do Genbank M27394.1 GI:179307

[01491]Data de atualização do registro do Genbank: Nov 30, 2009 11:16 AM

Polipeptídeo

[01492]Número de acesso ao Genbank AAA35581

[01493]Número de versão do Genbank AAA35581.1 GI:179308

[01494]Data de atualização do registro do Genbank: Nov 30, 2009 11:16 AM

Referências cruzadas

[01495]Tedder T.F., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85 (1), 208-212 (1988)

Outras informações

[01496]Símbolo Oficial: MS4A1

[01497]Outros Nomes Alternativos: B1, Bp35, CD20, CVID5, LEU-16, MS4A2, S7

[01498]Outras Designações: antígeno de linfócitos B CD20; antígeno de superfície celular de linfócitos B B1; antígeno CD20; receptor CD20; antígeno de superfície de leucócitos Leu-16

ANTICORPOS

[01499]Genentech/Roche: Rituximab - Abdulla NE., et al *BioDrugs*. 2012 Apr 1;26(2):71-82.

[01500]Por exemplo, vide a US5736137, depósito ATCC N^o HB-69119.

[01501]GSK/Genmab: Ofatumumab - Nightingale G., et al *Ann Pharmacother*. 2011 Oct;45(10):1248-55.

[01502]Por exemplo, vide a US20090169550A1 SEQ ID NOs: 2, 4 e 5.

[01503]Immunomedics: Veltuzumab - Goldenberg DM., et al *Leuk Lymphoma*. 2010 May;51(5):747-55.

[01504]Por exemplo, vide a US7919273B2 SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

[01505](81) *Tenascin C – TNC (Tenascina C)*

Nucleotídeo

[01506]Número de acesso ao Genbank NM_002160

[01507]Número de versão do Genbank NM_002160.3 GI:340745336

[01508]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 23, 2012 02:33 PM

Polipeptídeo

[01509]Número de acesso ao Genbank NP_002151

[01510]Número de versão do Genbank NP_002151.2 GI:153946395

[01511]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 23, 2012 02:33 PM

Referências cruzadas

[01512]Nies D.E., et al *J. Biol. Chem.* 266 (5), 2818-2823 (1991); Siri A., et al *Nucleic Acids Res.* 19 (3), 525-531 (1991)

Outras informações

[01513]Símbolo Oficial: TNC

[01514]Outros Nomes Alternativos: 150-225, GMEM, GP, HXB, JI, TN, TN-C

[01515]Outras Designações: GP 150-225; citotactina; antígeno de matriz extracelular associada a glioma; hexabrabraquion (tenascina); antígeno miotendinoso; neuronectina; tenascina; isoforma de tenascina-C 14/AD1/16

ANTICORPOS

[01516]Phlogen : G11 (von Lukowicz T., et al *J Nucl Med.* 2007 Apr;48(4):582-7) e F16 (Pedretti M., et al *Lung Cancer.* 2009 Apr;64(1):28-33)

[01517]Por exemplo, vide a US7968685 SEQ ID NOs: 29, 35, 45 e 47.

[01518](82) *FAP (Proteína de ativação de Fibroblastos, alfa)*

Nucleotídeo

[01519]Número de acesso ao Genbank U09278

[01520]Número de versão do Genbank U09278.1 GI:1888315

[01521]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 09:22 AM

Polipeptídeo

[01522]Número de acesso ao Genbank AAB49652

[01523]Número de versão do Genbank AAB49652.1 GI:1888316

[01524]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 09:22 AM

Referências cruzadas

[01525]Scanlan,M.J.,et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91 (12), 5657-5661 (1994)

Outras informações

[01526]Símbolo Oficial: FAP

[01527]Outros Nomes Alternativos: DPPIV, FAPA

[01528]Outras Designações: gelatinase ligada à membrana de melanoma de 170 kDa; protease serina de membrana integral; seprase

[01529](83) *DKK-1 (homólogo de Dickkopf 1 (Xenopus laevis))*

Nucleotídeo

[01530]Número de acesso ao Genbank NM_012242

[01531]Número de versão do Genbank NM_012242.2 GI:61676924

[01532]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:48 PM

Polipeptídeo

[01533]Número de acesso ao Genbank NP_036374

[01534]Número de versão do Genbank NP_036374.1 GI:7110719

[01535]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:48 PM

Referências cruzadas

[01536]Fedi P. et al *J. Biol. Chem.* 274 (27), 19465-19472 (1999)

Outras informações

[01537]Símbolo Oficial: DKK1

[01538]Outros Nomes Alternativos: UNQ492/PRO1008, DKK-1, SK

[01539]Outras Designações: proteína relacionada ao dickkopf 1; tipo dickkopf-1; proteína tipo dickkopf 1; proteína relacionada ao dickkopf 1; hDkk-1

[01540]ANTICORPOS

[01541]Novartis: BHQ880 (Fulciniti M., et al *Blood*. 2009 Jul 9;114(2):371-379)

[01542]Por exemplo, vide a patente US20120052070A1 SEQ ID NOs: 100 e 108.

[01543](84) *CD52 (molécula CD52)*

Nucleotídeo

[01544]Número de acesso ao Genbank NM_001803

[01545]Número de versão do Genbank NM_001803.2 GI:68342029

[01546]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:48 PM

Polipeptídeo

[01547]Número de acesso ao Genbank NP_001794

[01548]Número de versão do Genbank NP_001794.2 GI:68342030

[01549]Data de atualização do registro do Genbank: Sep 30, 2012 01:48 PM

Referências cruzadas

[01550]Xia M.Q., et al *Eur. J. Immunol.* 21 (7), 1677-1684 (1991)

Outras informações

[01551]Símbolo Oficial: CD52

[01552]Outros Nomes Alternativos: CDW52

[01553]Outras Designações: antígeno CAMPATH-1; antígeno CD52 (antígeno CAMPATH-1); antígeno CDW52 (antígeno CAMPATH-1); antígeno da patologia de cambridge 1; proteína secretória epididimal E5; he5; proteína específica do epidídimo humano 5

ANTICORPOS

[01554]Alemtuzumab (Campath) - Skoetz N., et al *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2:CD008078.

[01555]Por exemplo, vide o Nº Drugbank Acc. DB00087 (BIOD00109, BTD00109)

[01556](85) CS1 - SLAMF7 (membro da família SLAM 7)

Nucleotídeo

[01557]Número de acesso ao Genbank NM_021181

[01558]Número de versão do Genbank NM_021181.3 GI:1993571

[01559]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 29, 2012 11:24 AM

Polipeptídeo

[01560]Número de acesso ao Genbank NP_067004

[01561]Número de versão do Genbank NP_067004.3 GI:19923572

[01562]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 29, 2012 11:24 AM

Referências cruzadas

[01563]Boles K.S., et al *Immunogenetics* 52 (3-4), 302-307 (2001)

Outras informações

[01564]Símbolo Oficial: SLAMF7

[01565]Outros Nomes Alternativos: UNQ576/PRO1138, 19A, CD319, CRACC, CS1

[01566]Outras Designações: proteína 19A24; subconjunto 1 CD2; células citotóxicas de ativação do receptor tipo CD2; células citotóxicas de ativação de receptor tipo CD2; proteína de membrana FOAP-12; proteína tipo LY9 novo (antígeno de linfócito 9); proteína 19A

ANTICORPOS

[01567]BMS: elotuzumab/HuLuc63 (Benson DM., et al *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):2013-2015)

[01568]Por exemplo, vide a US20110206701 SEQ ID NOs: 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16.

[01569](86) *Endoglin – ENG (Endoglina)*

Nucleotídeo

[01570]Número de acesso ao Genbank AF035753

[01571]Número de versão do Genbank AF035753.1 GI:3452260

[01572]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 10, 2010 06:36 PM

Polipeptídeo

[01573]Número de acesso ao Genbank AAC32802

[01574]Número de versão do Genbank AAC32802.1 GI:3452261

[01575]Data de atualização do registro do Genbank: Mar 10, 2010 06:36 PM

Referências cruzadas

[01576]Rius C., et al *Blood* 92 (12), 4677-4690 (1998)

[01577]Símbolo Oficial: ENG

Outras informações

[01578]Outros Nomes Alternativos: RP11-228B15.2, CD105, END, HHT1, ORW, ORW1

[01579]Outras Designações: antígeno CD105

[01580](87) *Annexin A1 – ANXA1 (Anexina A1)*

Nucleotídeo

[01581]Número de acesso ao Genbank X05908

[01582]Número de versão do Genbank X05908.1 GI:34387

[01583]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 02, 2011 10:02 AM

Polipeptídeo

[01584]Número de acesso ao Genbank CCA29338

[01585]Número de versão do Genbank CCA29338.1 GI:34388

[01586]Data de atualização do registro do Genbank: Feb 02, 2011 10:02 AM

Referências cruzadas

[01587]Wallner B.P., et al *Nature* 320 (6057), 77-81 (1986)

Outras informações

[01588]Símbolo Oficial: ANXA1

[01589]Outros Nomes Alternativos: RP11-71A24.1, ANX1, LPC1

[01590]Outras Designações: anexina I (lipocortina I); anexina-1; calpactina II; calpactina-2; cromobindina-9; lipocortina I; p35; proteína inibidora A2 da fosfolipase

[01591](88) *V-CAM (CD106) - VCAM1 (Molécula de adesão de célula vascular*

1)

Nucleotídeo

[01592]Número de acesso ao Genbank M60335

[01593]Número de versão do Genbank M60335.1 GI:340193

[01594]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:56 AM

Polipeptídeo

[01595]Número de acesso ao Genbank AAA61269

[01596]Número de versão do Genbank AAA61269.1 GI:340194

[01597]Data de atualização do registro do Genbank: Jun 23, 2010 08:56 AM

Referências cruzadas

[01598]Hession C., et al *J. Biol. Chem.* 266 (11), 6682-6685 (1991)

Outras informações

[01599]Símbolo Oficial VCAM1

[01600]Outros Nomes Alternativos: CD106, INCAM-100

[01601]Outras Designações: antígeno CD106; proteína de adesão de célula vascular 1

Sequências de anticorpos

Anti-Integrina $\alpha v \beta 6$

RHAB6.2

[01602]QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWVRQAPGQGL
EWMGWIDPENGDTHEYAPKFQGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTP
TAVPNLRGDLQVLAQKVAGPYPFDYWGQGTLVTVSS

RHCB6.2

[01603]QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFIDSYMHWVRQAPGQR
LEWMGWIDPENGDTHEYAPKFQGRVTITTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARGT
PTAVPNLRGDLQVLAQKVAGPYPFDYWGQGTLVTVSS

RHF

[01604]QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFNFIDSYMHWVRQAPGQR
LEWMGWIDPENGDTHEYAPKFQGRVTFTTDTASTAYMELSSLRSED TAVYYCNEG
TPTGPYYFDYWGQGTLVTVSS

RHFB6

[01605]QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFNFIDSYMHWVRQAPGQR

LEWMGWIDPENGDEYAPKFQGRVTFTTDTASTAYMELSSLRSEDTAVYYCNEG
TPTAVPNLRGDLQVLAQKVAGPYFDYWGQGTLVTVSS

RHAY100bP

[01606]QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWRQAPGQGL
EWMGWIDPENGDEYAPKFQGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGP
TGPYPFDYWGQGTLVTVSS

RKF

[01607]ENVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRL
LIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTK
VEIK

RKFL36L50

[01608]ENVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWLQQKPGQAPRL
LIYLTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKV
EIK

RKC

[01609]EIVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRL
IYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKV
EIK

Anti-CD33

CD33 Hum195 VH

[01610]QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWRQAPGQG
LEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRP
AMDYWGQGTLVTVSS

CD33 Hum195 VK

[01611]DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESDNYGISFMNWFQQKPG
KAPKLLIYAASNQGSQVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPDFAFYCQQSKEVPWT
FGQGTKVEIK

*Anti-CD19*VH revestido com CD19 B4

[01612]QVQLVQPGAEEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQRPGQ
GLEWIGEIDPSDSYTNYNQNFKGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARG
SNPYYYAMDYWGQGTSVTVSS

VK revestido com CD19 B4

[01613]EIVLTQSPAIMSASPGERVTMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRR
WIYDTSKLGVPARFSGSGSGTSYSLTISSEMPEDAATYYCHQGRSYTFGGGTKL
EIK

*Anti-Her2*Cadeia VH de herceptina

[01614]EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGL
EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWG
GDGFYAMDYWGQGTSLTVSS

Cadeia VL de herceptina

[01615]DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPK
LLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGT
KVEIK

*Anti-CD25*Simulect VK (também conhecido como *Basiliximab*)

[01616]QIVSTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSRSYMQWYQQKPGTSPKR
WIYDTSKLGVPARFSGSGSGTSYSLTISSEMAEDAATYYCHQRSSYTFGGGTKL
EIK

Simulect VH

[01617]QLQQSGTVLARPASVKMSCKASGYSFTRYWMHWIKQRPGQGLE
WIGAIYPGNSDTSYNQKFEGKAKLTAVTSASTAYMELSSLTHEDSAVYYCSRDTGY
YFDFWGQGTTTLTVSS

*Anti-PSMA*VH '1 desimmunizado

[01618]EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLE
WIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSTDYAMELSSLRSEDTAVYYCAAGWNF
DYWGQGTLTVSS

VK '1 desimmunizado

[01619]DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLTCKASQDVGTAVDWYQQKPGPSPK
LLIYWASTRHTGIPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFADYYCQQYNSYPLTFGPGT
KVDIK

VH1 '5 desimmunizado

[01620]EVKLVESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGK
GLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTGVYYCT
RRWNNFWGQGTTTVTVSS

VH2 '5 desimmunizado

[01621]EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKG
LEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTR
RWNNFWGQGTTTVTVSS

VH3 '5 desimmunizado

[01622]EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKG
LEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTR
RWNNFWGQGTTTVTVSS

VH4 '5 desimmunizado

[01623]EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKG
LEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRFTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTRR
WNNFWGQGTTTVTVSS

VK1 '5 desimmunizado

[01624]NIVMTQFPSSMSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPK

MLIYGASNRFTGVPDRFTGSGSATDFTLTISLQTEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGT
KLEMK

VK2 '5 desimmunizado

[01625]NIVMTQFPSSMSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPK
MLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQG
TKLEIK

VK3 '5 desimmunizado

[01626]NIQMTQFPSAMSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPK
MLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQG
TKLEIK

VK4 '5 desimmunizado

[01627]NIQMTQFPSAMSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPK
MLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQG
TKLEIK

VK DI '5 desimmunizado

[01628]NIVMTQFPKSMSASAGERMTLTCKASENVGTYVSWYQQKPTQSPK
MLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGGGT
KLEMK

VH DI '5 desimmunizado

[01629]EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKG
LEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTR
RWNNFWGQGTTVTVSS

RHA '5 humanizado

[01630]EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWVRQASGKG
LEWVGEIRSQSNNFATHYAESVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR
RWNNFWGQGTTVTVSS

RHB '5 humanizado

[01631]EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKG
LEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRR
WNNFWGQGTTTVTVSS

RHC '5 humanizado

[01632]EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKG
LEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRR
WNNFWGQGTTTVTVSS

RHD '5 humanizado

[01633]EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKG
LEWVGEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTR
RWNNFWGQGTTTVTVSS

RHE '5 humanizado

[01634]EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKG
LEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTR
RWNNFWGQGTTTVTVSS

RHF '5 humanizado

[01635]EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKG
LEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDTAVYYCTRR
WNNFWGQGTTTVTVSS

RHG '5 humanizado

[01636]EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKG
LEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDTAVYYCTRR
WNNFWGQGTTTVTVSS

RKA '5 humanizado

[01637]DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPK
LLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSATDFTLTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGT
KVEIK

RKB '5 humanizado

[01638]DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPK
LLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSATDFTLTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGT
KVEIK

RKC '5 humanizado

[01639]DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPK
MLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSATDFTLTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQG
TKVEIK

RKD '5 humanizado

[01640]DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPK
MLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSATDFTLTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQG
TKVEIK

RKE '5 humanizado

[01641]NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKL
LIYGASNRFTGVPDRFTGSGSATDFILTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQG
TKVEIK

RKF '5 humanizado

[01642]NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPK
MLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSATDFILTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGT
KVEIK

RKG '5 humanizado

[01643]NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPK
MLIYGASNRFTGVPDRFTGSGSATDFTLTINNLPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQG
TKVEIK

[01644]O anticorpo pai também pode ser uma proteína de fusão compreendendo uma sequência de peptídeo de ligação à albumina (ABP) (Dennis *et al.* (2002) "Albumin Binding As A General Strategy For Improving The

Pharmacokinetics Of Proteins" *J Biol Chem.* 277:35035-35043; WO 01/45746) Os anticorpos da invenção incluem proteínas de fusão com sequências ABP ensinadas por: (i) Dennis *et al* (2002) *J Biol Chem.* 277:35035-35043 nas Tabelas III e IV, page 35038; (ii) US 2004/0001827 em [0076]; e (iii) WO 01/45746 nas páginas 12-13, e todos os quais são incorporados aqui por referência.

[01645]Em uma concretização, o anticorpo foi criado para almejar especificamente o antígeno nado a tumor $\alpha_v\beta_6$.

[01646]O agente de ligação celular pode ser marcado, por exemplo, para auxiliar na detecção ou purificação do agente tanto antes da incorporação, na forma de um conjugado, quanto como parte do conjugado. O marcador pode ser um marcador biotina. Em outra concretização, o agente de ligação celular pode ser marcado com um radioisótopo.

[01647]O agente de ligação celular é conectado ao peptídeo conector. Em uma concretização, o agente de ligação celular é conectado a A, quando presente, do peptídeo conector.

[01648]Em uma concretização, a conexão entre o agente de ligação celular e o peptídeo conector se dá através de uma ligação tioéter.

[01649]Em uma concretização, a conexão entre o agente de ligação celular e o peptídeo conector se dá através de uma ligação dissulfeto.

[01650]Em uma concretização, a conexão entre o agente de ligação celular e o peptídeo conector se dá através de uma ligação amida.

[01651]Em uma concretização, a conexão entre o agente de ligação celular e o peptídeo conector se dá através de uma ligação éster.

[01652]Em uma concretização, a conexão entre o agente de ligação celular e o peptídeo conector é formada entre um grupo tiol de um resíduo cisteína do agente de ligação celular e um grupo maleimida do peptídeo conector.

[01653]Os resíduos de cisteína do agente de ligação celular podem estar

disponíveis para reação com o grupo funcional de R^L para formar uma conexão. Em outras concretizações, por exemplo, quando o agente de ligação celular é um anticorpo, os grupos tiol do anticorpo podem participar nas ligações dissulfeto intercadeia. Essas ligações intercadeia podem ser convertidas em grupos tiol livres, por exemplo, por tratamento do anticorpo com DTT antes da reação com o grupo funcional de R^L .

[01654]O agente de ligação celular pode ser marcado, por exemplo, para auxiliar na detecção ou purificação do agente tanto antes da incorporação, na forma de um conjugado, quanto como parte do conjugado. O marcador pode ser um marcador biotina. Em outra concretização, o agente de ligação celular pode ser marcado com um radioisótopo.

Carregamento de fármaco

[01655]O carregamento de fármaco é o número médio de fármacos PBD por agente de ligação celular, por exemplo, anticorpo. Quando os compostos da invenção são ligados a cisteínas, o carregamento de fármaco pode variar de 1 a 8 fármacos (D) por agente de ligação celular, isto é, onde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 porções de fármaco são ligadas de forma covalente ao agente de ligação celular. Composições de conjugados incluem conjuntos de agentes de ligação celular, por exemplo, anticorpos, conjugados com uma variedade de fármacos, de 1 a 8. Quando os compostos da invenção são ligados a lisinas, o carregamento de fármaco pode variar de 1 a 80 fármacos (D) por agente de ligação celular, embora um limite superior de 40, 20, 10 ou 8 possa ser preferido. Composições de conjugados incluem conjuntos de agentes de ligação celular, por exemplo, anticorpos, conjugados com uma variedade de fármacos, de 1 a 80, 1 a 40, 1 a 20, 1 a 10 ou 1 a 8.

[01656]O número médio de fármacos por anticorpo nas preparações de ADC a partir de reações de conjugação pode ser caracterizado por meios convencionais, tal como UV, HPLC de fase inversa, HIC, espectroscopia de massa, ensaio ELISA e

eletroforese. A distribuição quantitativa de ADC em termos de p também pode ser determinada. Por ELISA, o valor médio calculado de p em uma preparação particular de ADC pode ser determinado (Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070; Sanderson et al (2005) Clin. Cancer Res. 11:843-852). Entretanto, a distribuição dos valores de p (fármaco) não é discernível pela ligação anticorpo-antígeno e pela limitação de detecção do ELISA. Além disso, o ensaio ELISA para detecção de conjugados anticorpo-fármaco não determina onde as porções de fármaco são ligadas ao anticorpo, tais como os fragmentos de cadeia pesada ou cadeia leve, ou os resíduos de aminoácidos específicos. Em alguns casos, a separação, purificação e caracterização do ADC homogêneo, onde p é um certo valor a partir do ADC com outros carregamentos de fármaco, podem ser obtidas por meios tais como HPLC de fase inversa ou eletroforese. Tais técnicas também são aplicáveis a outros tipos de conjugados.

[01657]Para alguns conjugados anticorpo-fármaco, p pode ser limitado pelo número de sítios de ligação no anticorpo. Por exemplo, um anticorpo pode ter somente um ou vários grupos tiol de cisteína, ou pode ter somente um ou vários grupos tiol suficientemente reativos através dos quais um peptídeo conector pode ser conectado. O carregamento de fármaco maior, por exemplo, $p > 5$, pode causar agregação, insolubilidade, toxicidade ou perda de permeabilidade celular de certos conjugados anticorpo-fármaco.

[01658]Tipicamente, menos do que o valor máximo teórico das porções de fármaco é conjugado a um anticorpo durante uma reação de conjugação. Um anticorpo pode conter, por exemplo, muitos resíduos lisina que não reagem com o intermediário fármaco-peptídeo conector (D-L) ou reagente de peptídeo conector. Somente os grupos lisina mais reativos podem reagir com um reagente de peptídeo conector reativo a amina. Além disso, somente os grupos tiol de cisteína mais reativos podem reagir com um reagente de peptídeo conector reativo a tiol. Geralmente, os

anticorpos não contêm muitos grupos tiol de cisteína livres e reativos (se houver) que possam ser ligados a uma porção de fármaco. A maioria dos resíduos tiol de cisteína nos anticorpos dos compostos existem como pontes de dissulfeto e devem ser reduzidos com um agente redutor, tal como ditioneitol (DTT) ou TCEP, sob condições de redução parcial ou total. O carregamento (razão fármaco/anticorpo) de um ADC pode ser controlado de diversas maneiras, incluindo: (i) limitar o excesso molar do intermediário fármaco-peptídeo conector (D-L) ou reagente de peptídeo conector em relação ao anticorpo, (ii) limitar o tempo de reação de conjugação ou temperatura, e (iii) parcial ou limitar as condições de redução para modificação de tiol de cisteína.

[01659]Certos anticorpos possuem dissulfetos intercadeia redutíveis, isto é, pontes de cisteína. Os anticorpos podem se tornar reativos para conjugação com reagentes de peptídeo conector por tratamento com um agente redutor, tal como DTT (ditioneitol). Cada ponte de cisteína irá, dessa forma, formar teoricamente dois nucleófilos de tiol reativos. Grupos nucleofílicos adicionais podem ser introduzidos em anticorpos através da reação de lisinas com 2-iminoetilano (reagente de Traut), resultando na conversão de uma amina em tiol. Grupos tiol reativos podem ser introduzidos no anticorpo (ou fragmento do mesmo) pela engenharia genética de um, dois, três, quatro ou mais resíduos de cisteína (por exemplo, preparação de anticorpos mutantes compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos de cisteína não-nativos). O documento US 7521541 ensina a engenharia genética de anticorpos pela introdução de aminoácidos de cisteína reativos.

[01660]Aminoácidos de cisteína podem ser geneticamente modificados em sítios reativos em um anticorpo e que não formam ligações dissulfeto intracadeia ou intramoleculares (Junutula, et al., 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932; Dornan et al (2009) Blood 114(13):2721-2729; US 7521541; US 7723485; WO2009/052249). Os tióis de cisteína geneticamente modificados podem reagir com reagentes de peptídeo conector ou com os reagentes de fármaco-peptídeo conector da presente invenção

que possuem grupos eletrofílicos reativos a tiol, tais como porções de maleimida ou alfa-halo, para formar ADC com anticorpos geneticamente modificados de cisteína e as porções de fármaco PBD. A localização da porção de fármaco, assim, pode ser projetada, controlada e conhecida. O carregamento de fármaco pode ser controlado, uma vez que os grupos tiol de cisteína geneticamente modificados tipicamente reagem com reagentes de peptídeo conector reativos a tiol ou reagentes de fármaco-peptídeo conector em alto rendimento. A engenharia genética de um anticorpo IgG para introduzir um aminoácido de cisteína pela substituição em um único sítio na cadeia pesada ou leve fornece duas novas cisteínas no anticorpo simétrico. Um carregamento de fármaco próximo a 2 pode ser obtido com homogeneidade quase total do produto de conjugação ADC.

[01661]Quando mais de um grupo nucleofílico ou eletrofílico do anticorpo reage com um intermediário fármaco-peptídeo conector, ou reagente de peptídeo conector seguido de um reagente de porção de fármaco, então o produto resultante é uma mistura de compostos ADC com uma distribuição de porções de fármaco ligadas a um anticorpo por exemplo, 1, 2, 3, etc. Métodos de cromatografia líquida, tal como fase inversa polimérica (PLRP) e interação hidrofóbica (HIC), podem separar os compostos na mistura pelo valor de carregamento de fármaco. As preparações do ADC com um valor de carregamento de fármaco único (p) podem ser isoladas, entretanto, esses ADCs de carregamento único ainda podem ser misturadas heterogêneas, uma vez que as porções de fármaco podem ser ligadas, por meio do peptídeo conector, em diferentes sítios no anticorpo.

[01662]Assim, as composições de conjugado anticorpo-fármaco da invenção incluem misturas de compostos de conjugado anticorpo-fármaco em que o anticorpo tem uma ou mais porções de fármaco PBD e em que as porções de fármaco podem ser ligadas ao anticorpo em vários resíduos de aminoácidos.

[01663]Em uma concretização, o número médio de grupos

pirrolobenzodiazepina dimérico por agente de ligação celular está no intervalo de 1 a 20. Em algumas concretizações, o intervalo é selecionado dentre 1 a 8, 2 a 8, 2 a 6, 2 a 4 e 4 a 8.

[01664]Em algumas concretizações, há um grupo pirrolobenzodiazepina dimérico por agente de ligação celular.

Inclusão de Outras Formas

[01665]Salvo indicação em contrário, estão inclusos acima as formas iônicas, de sal, solvato e protegidas bem-conhecidas desses substituintes. Por exemplo, uma referência a ácido carboxílico (-COOH) também inclui a forma aniônica (carboxilato) (-COO^-), um sal ou solvato do mesmo, assim como formas protegidas convencionais. De maneira similar, uma referência a um grupo amino inclui a forma protonada ($\text{-N}^+\text{HR}^1\text{R}^2$), um sal ou solvato do grupo amino, por exemplo, um sal de cloridrato, bem como formas protegidas convencionais de um grupo amino. De forma similar, uma referência a um grupo hidroxila também inclui a forma aniônica (-O^-), um sal ou solvato do mesmo, assim como formas protegidas convencionais.

Sais

[01666]Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar e/ou manipular um sal correspondente do composto ativo, por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis são discutidos in Berge, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

[01667]Por exemplo, se o composto for aniônico, ou tiver um grupo funcional que pode ser aniônico (por exemplo, -COOH pode ser -COO^-), então um sal pode ser formado com um cátion adequado. Exemplos de cátions inorgânicos adequados incluem, sem a isto se restringir, íons de metais alcalinos, tal como Na^+ e K^+ , cátions alcalino terrosos, tal como Ca^{2+} e Mg^{2+} , e outros cátions, tal como Al^{+3} . Exemplos de cátions orgânicos adequados incluem, sem a isto se limitar, íon amônio (isto é, NH_4^+) e íons amônio substituídos (por exemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Exemplos de

alguns íons amônio substituídos adequados incluem os que são derivados de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina e trometamina, assim como aminoácidos, tal como lisina e arginina. Um exemplo de um íon de amônio quaternário comum é o $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

[01668] Se o composto for catiônico, ou tiver um grupo funcional que pode ser catiônico (por exemplo, $-\text{NH}_2$ pode ser $-\text{NH}_3^+$), então um sal pode ser formado com um ânion adequado. Exemplos de ânions inorgânicos adequados incluem, mas não se restringem aos derivados dos seguintes ácidos inorgânicos: clorídrico, bromídrico, hidroiodídico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico e fosforoso.

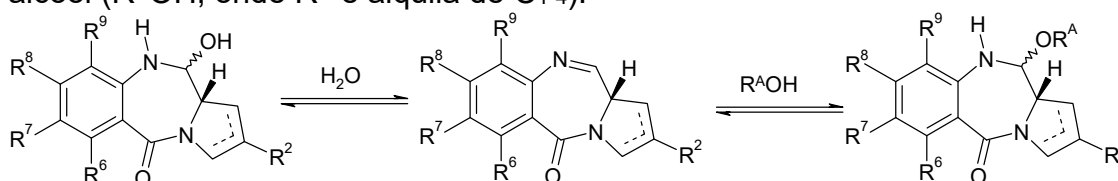
[01669] Exemplos de ânions orgânicos adequados incluem, mas não se restringem aos derivados dos seguintes ácidos orgânicos: Ácido 2-acetioxi-benzóico, acético, ascórbico, aspártico, benzóico, canforsulfônico, cinâmico, cítrico, edético, etanodissulfônico, etanossulfônico, fumárico, glicheptônico, glucônico, glutâmico, glicólico, hidroximaléico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiônico, láctico, lactobiônico, láurico, maléico, málico, metanossulfônico, mícico, oléico, óxálico, palmítico, pamóico, pantotênico, fenilacético, fenilsulfônico, propiônico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfônico, trifluoroacético e valérico. Exemplos de ânions orgânicos poliméricos adequados incluem, mas não se restringem aos derivados dos seguintes ácidos poliméricos: ácido tânico, carboximetil celulose.

Solvatos

[01670] Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar e/ou manipular um solvato correspondente do composto ativo. O termo "solvato" é usado aqui no sentido convencional para se referir a um complexo de soluto (por exemplo, o composto ativo, sal do composto ativo) e solvente. Se o solvente for água, o solvato pode ser designado convenientemente como hidrato, por exemplo, um monohidrato,

um diidrato, um triidrato, etc.

[01671]A invenção inclui compostos em que um solvente adiciona-se através da ligação imina da porção PBD, que é ilustrada abaixo, em que o solvente é água ou um álcool ($R^A\text{OH}$, onde R^A é alquila de C_{1-4}):



[01672]Essas formas podem ser chamadas de carbinolamina e formas de éter de carbinolamina do PBD (como descrito na seção relacionada a R^{10} acima). O balanço desses equilíbrios depende das condições nas quais os compostos são encontrados, bem como da natureza da porção em si.

[01673]Esses compostos específicos podem ser isolados na forma sólida, por exemplo, por liofilização.

Isômeros

[01674]Certos compostos da invenção podem existir em uma ou mais formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionais ou anoméricas específicas, incluindo, mas sem a isto se limitar, formas cis e trans; formas E e Z; formas c-, t- e r-; endo- e exo- formas; R-, S- e meso-formas; formas D e L; formas d e l; formas (+) e (-); formas ceto, enol e enolato; formas sin e anti; formas sinclinais e anticlinais; formas α - e β ; formas axiais e equatoriais; formas de bote, cadeia, trança, envelope e semicadeira; e combinações dos mesmos, daqui em diante chamadas coletivamente de “isômeros” (ou “formas isoméricas”).

[01675]O termo “quiral” refere-se a moléculas que possuem a propriedade de não-sobreponibilidade do parceiro de imagem espelhada, enquanto que o termo “aquiral” refere-se a moléculas que podem ser sobrepostas em seu parceiro de imagem espelhada.

[01676]O termo “estereoisômeros” refere-se a compostos que possuem

constituição química idêntica, mas diferem com relação à disposição dos átomos ou grupos no espaço.

[01677]“Diastereômero” refere-se a um estereoisômero com dois ou mais centros de quiralidade e cujas moléculas não são imagens espelhadas uma da outra. Os diastereômeros possuem propriedades físicas diferentes, por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, propriedades espectrais e reatividades. As misturas de diastereômeros podem se separar sob procedimentos analíticos de alta resolução, tal como eletroforese e cromatografia.

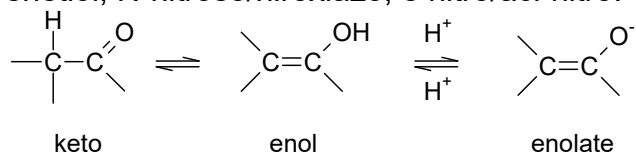
[01678]“Enantiômeros” refere-se a dois estereoisômeros de um composto que são imagens espelhadas não passíveis de sobreposição uma à outra.

[01679]As definições e convenções estereoquímicas aqui utilizadas geralmente seguem S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; e Eliel, E. and Wilen, S., “*Stereochemistry of Organic Compounds*”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Os compostos da invenção podem conter centros quirais ou assiméricos, e, portanto, existem em diferentes formas estereoisoméricas. Pretende-se que todas as formas estereoisoméricas dos compostos da invenção, incluindo mas sem se limitar a diastereômeros, enantiômeros e atropisômeros, bem como misturas dos mesmos, tais como misturas racêmicas, formem parte da presente invenção. Muitos compostos orgânicos existem em formas opticamente ativas, isto é, eles possuem a capacidade de girar o plano de luz polarizado no plano. Ao descrever um composto opticamente ativo, os prefixos D e L, ou *R* e *S*, são usados para indicar a configuração absoluta da molécula em torno de seu(s) centro(s) quiral(is). Os prefixos d e l ou (+) e (-) são empregados para designar o sinal de rotação da luz polarizada no plano pelo composto, com (-) ou l significando que o composto é levorrotatório. Um composto prefixado com (+) ou d é dextrorrotatório. Para uma dada estrutura química, esses estereoisômeros são idênticos, exceto que eles são imagens espelhadas um do outro.

Um estereoisômero específico também pode ser chamado de enantiômero, e uma mistura de tais isômeros é geralmente chamada de mistura enantiomérica. Uma mistura 50:0 de enantiômeros é chamada de mistura racêmica ou racemato, que pode ocorrer quando não tiver ocorrido estereoseleção ou estereoespecificidade em uma reação ou processo químico. Os termos “mistura racêmica” e “racemato” referem-se a uma mistura equimolar de duas espécies enantioméricas, livres de atividade óptica.

[01680]Observe que, exceto como discutido abaixo para formas tautoméricas, especificamente excluídas do termo “isômeros”, como usado aqui, são isômeros estruturais (ou constitucionais) (isto é, isômeros que diferem nas conexões entre os átomos em vez de meramente pela posição dos átomos no espaço). Por exemplo, uma referência a um grupo metóxi, $-\text{OCH}_3$, não deve ser interpretada como uma referência a seu isômero estrutural, um grupo hidroximetila, $-\text{CH}_2\text{OH}$. Similarmente, uma referência a orto-clorofenila não deve ser interpretada como uma referência a seu isômero estrutural, meta-clorofenila. Entretanto, uma referência a uma classe de estruturas pode igualmente incluir formas estruturalmente isoméricas que se enquadram nesta classe (por exemplo, alquila C_{1-7} inclui n-propila e iso-propila; butila inclui-, iso-, sec- e ter-butila; metoxifenila inclui orto-, meta- e para-metoxifenila).

[01681]A exclusão acima não se refere a formas tautoméricas, por exemplo, formas ceto-, enol- e enolato-, como, por exemplo, nos seguintes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrados abaixo), imina/enamina, álcool amida/imino, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiázo, e nitro/aci-nitro.



[01682]O termo “tautômero” ou “forma tautomérica” refere-se a isômeros estruturais de diferentes energias que são interconvertíveis por meio de uma barreira de baixa energia. Por exemplo, os tautômeros protônicos (também conhecidos como tautômeros prototrópicos) incluem interconversões por meio de migração de um

próton, tais como isomerizações ceto-enol e imina-enamina. Os tautômeros de valência incluem interconversões por reorganização de alguns dos elétrons de ligação.

[01683]Observe que, especificamente incluídos no termo “isômero”, estão compostos com uma ou mais substituições isotópicas. Por exemplo, H pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ^1H , ^2H (D) e ^3H (T); C pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ^{12}C , ^{13}C e ^{14}C ; O pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ^{16}O e ^{18}O ; entre outros.

[01684]Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tal como, mas sem se limitar a ^2H (deutério, D), ^3H (trítio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl e ^{125}I . Vários compostos isotopicamente marcados da presente invenção, por exemplo, aqueles nos quais isótopos radioativos, tal como ^3H , ^{13}C e ^{14}C são incorporados. Tais compostos isotopicamente marcados podem ser úteis em estudos metabólicos, estudos cinéticos de reação, técnicas de detecção ou imagem, tal como tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), incluindo ensaios de distribuição de tecido no substrato ou fármaco, ou no tratamento radioativo de pacientes. Os compostos terapêuticos substituídos ou marcados com deutério da invenção podem ter melhorado as propriedades DMPK (metabolismo do fármaco e farmacocinética), relacionadas à distribuição, ao metabolismo e à excreção (ADME). A substituição por isótopos mais pesados, tal como o deutério, pode conferir certas vantagens terapêuticas advindas da maior estabilidade metabólica, por exemplo, maior meia-vida *in vivo* ou exigências de dosagem reduzidas. Um composto marcado com ^{18}F pode ser útil para estudos PET ou SPECT. Os compostos isotopicamente marcados da presente invenção e os pró-fármacos dos mesmos podem, de modo geral, ser preparados realizando-se os procedimentos revelados nos esquemas e/ou nos

exemplos descritos adiante por meio da substituição de um reagente não-marcado isotopicamente prontamente disponível por um reagente isotopicamente marcado não-isotopicamente. Além disso, a substituição por isótopos mais pesados, em particular o deutério (isto é, 2H ou d), pode oferecer certas vantagens terapêuticas decorrentes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, maior meia-vida *in vivo* ou redução das necessidades de dosagem, ou um aprimoramento no índice terapêutico. Entende-se que o deutério, neste contexto, é considerado como um substituinte. A concentração de tal isótopo mais pesado, especificamente o deutério, pode ser definida por um fator de enriquecimento isotópico. Nos compostos da presente invenção, qualquer átomo não especificamente designado como um isótopo particular pretende representar qualquer isótopo estável desse átomo.

[01685]Salvo indicação em contrário, uma referência a um composto em particular inclui todas tais formas isoméricas, incluindo misturas (total ou parcialmente) racêmicas e outras misturas das mesmas. Métodos para a preparação (por exemplo, síntese assimétrica) e separação (por exemplo, meios cromatográficos e cristalização fracional) de tais formas isoméricas são conhecidos na técnica ou são facilmente obtidos mediante a adaptação dos métodos aqui ensinados, ou de métodos conhecidos, de maneira conhecida.

Atividade biológica

Ensaio de proliferação celular *in vitro*

[01686]Geralmente, a atividade citotóxica ou citostática de um conjugado anticorpo-fármaco (ADC) é medida por meio de: exposição de células de mamíferos contendo proteínas receptoras, por exemplo, ao anticorpo do ADC em um meio de cultura celular; cultura das células por um período de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 dias; e medição da viabilidade celular. Ensaio *in vitro* baseados em células são usados para medir a viabilidade (proliferação), citotoxicidade e indução da apoptose (ativação da caspase) de um ADC da invenção.

[01687]A potência *in vitro* dos conjugados anticorpo-fármaco pode ser medida por um ensaio de proliferação celular. O Ensaio de Viabilidade Celular Luminescente The CellTiter-Glo® é um método de ensaio homogêneo comercialmente disponível (Promega Corp., Madison, WI) baseado na expressão recombinante de *Coleoptera* luciferase (Patentes US Nº 5583024; 5674713 e 5700670). Este ensaio de proliferação celular determina o número de células viáveis na cultura baseado na quantificação do ATP presente, um indicador das células metabolicamente ativas (Crouch *et al* (1993) *J. Immunol. Meth.* 160:81-88; US 6602677). O Ensaio CellTiter-Glo® é realizado no formato de 96 poços, tornando aberto à triagem de alto rendimento (HTS) (Cree *et al* (1995) *AntiCancer Drugs* 6:398-404). O procedimento de ensaio homogêneo envolve adicionar o único reagente (Reagente CellTiter-Glo®) diretamente às células cultivadas em meio suplementado por soro. A lavagem celular, a remoção do meio e múltiplas etapas de pipetagem não são necessárias. O sistema detecta apenas 15 células/poço em um formato de 384 poços em 10 minutos após a adição de reagente e mistura. As células podem ser tratadas continuamente com ADC, ou podem ser tratadas e separadas do ADC. Geralmente, as células tratadas brevemente, isto é, 3 horas, demonstraram os mesmos efeitos de potência que as células tratadas continuamente.

[01688]O formato “adicionar-misturar-medir” homogêneo resulta na lise celular e na geração de um sinal luminescente proporcional à quantidade de ATP presente. A quantidade de ATP é diretamente proporcional ao número de células presentes na cultura. O Ensaio CellTiter-Glo® gera um sinal luminescente do tipo “glow”, produzido pela reação luciferase, que tem uma meia-vida geralmente maior do que cinco horas, dependendo do tipo de célula e do meio utilizado. As células viáveis são refletidas em unidades de luminescência relativa (RLU). O substrato, Luciferina de Besouro, é descarboxilado oxidativamente por luciferase de vagalume recombinante com a conversão concomitante do ATP em AMP e a geração de fótons.

Eficácia *in vivo*

[01689]A eficácia *in vivo* dos conjugados anticorpo-fármaco (ADC) da invenção pode ser medida por estudos de xenoenxerto de tumor em camundongos. Por exemplo, a eficácia *in vivo* de um ADC anti-HER2 da invenção pode ser medida por um modelo de camundongo de explante transgênico HER 2 de alta expressão. Um aloenxerto é propagado a partir do camundongo transgênico mmtv Fo5 que não responde, ou responde fracamente à terapia com HERCEPTIN®. Os indivíduos foram tratados uma vez com ADC em certos níveis de dose (mg/kg) e exposição ao fármaco PBD ($\mu\text{g}/\text{m}^2$); e controle tampão placebo (Veículo) e monitorados durante duas semanas ou mais para medir o tempo até a duplicação do tumor, o logaritmo de morte celular e encolhimento do tumor.

Uso

[01690]Os conjugados da invenção podem ser usados para proporcionar um composto PBD em uma localização alvo.

[01691]A localização alvo é, de preferência, uma população de células proliferativas. O anticorpo é um anticorpo para um antígeno presente em uma população de células proliferativas.

[01692]Em uma concretização, o antígeno está ausente ou presente em um nível reduzido em uma população de células não-proliferativas comparado com a quantidade de antígeno presente na população de células proliferativas, por exemplo, uma população de células tumorais.

[01693]Na localização alvo, o peptídeo conector pode ser clivado de modo a liberar um composto da fórmula (D). Assim, o conjugado pode ser usado para seletivamente proporcionar um composto da fórmula (D) para a localização alvo.

[01694]O peptídeo conector pode ser clivado por uma enzima presente na localização alvo.

[01695]A localização alvo pode ser *in vitro*, *in vivo* ou *ex vivo*.

[01696]Os compostos de conjugado anticorpo-fármaco (ADC) da invenção incluem aqueles com utilidade para atividade anticâncer. Em particular, os compostos incluem um anticorpo conjugado, isto é, ligado de forma covalente por um peptídeo conector, a uma porção de fármaco PBD, isto é, toxina. Quando o fármaco não está conjugado a um anticorpo, o fármaco PBD tem um efeito citotóxico. A atividade biológica da porção de fármaco PBD é, dessa forma, modulada por conjugação com um anticorpo. Os conjugados anticorpo-fármaco (ADC) da invenção seletivamente distribuem uma dose eficaz de um agente citotóxico ao tecido com tumor, por meio do que se pode alcançar maior seletividade, isto é, uma dose com eficácia inferior.

[01697]Assim, em um aspecto, a presente invenção proporciona um composto conjugado como descrito aqui para uso em terapia.

[01698]Em um aspecto adicional, também é proporcionado um composto conjugado como descrito aqui para uso no tratamento de uma doença proliferativa. Um segundo aspecto da presente invenção proporciona o uso de um composto conjugado na fabricação de um medicamento para tratamento de uma doença proliferativa.

[01699]Qualquer indivíduo com conhecimento geral no assunto estará prontamente apto a determinar se um composto candidato trata ou não uma condição proliferativa para qualquer tipo de célula em particular. Por exemplo, ensaios que podem ser convenientemente usados para avaliar a atividade oferecida por um composto particular são descritos nos exemplos abaixo.

[01700]O termo “doença proliferativa” refere-se a uma proliferação celular indesejada ou descontrolada de células excessivas ou anormais que é indesejada, tal como crescimento neoplástico, hiperplástico, seja *in vitro* ou *in vivo*.

[01701]Exemplos de condições proliferativas incluem, mas não se limitam a proliferação celular benigna, pré-maligna e maligna, incluindo, sem a isto se restringir, neoplasmas e tumores (por exemplo, histocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma),

cânceres (por exemplo, câncer de pulmão, câncer de pulmão de pequenas células, câncer gastrointestinal, câncer de intestino, câncer de cólon, carcinoma da mama, carcinoma de ovário, câncer de próstata, câncer testicular, câncer de fígado, câncer de rim, câncer de bexiga, câncer de pâncreas, câncer cerebral, sarcoma, osteossarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma), leucemias, psoríase, doenças ósseas, distúrbios de proliferação fibrosa (por exemplo, de tecidos conjuntivos), e aterosclerose. Cânceres de particular interesse incluem, mas não estão limitados a leucemias e cânceres de ovário.

[01702]Qualquer tipo de célula pode ser tratado, incluindo mas não se limitando a pulmonar, gastrointestinal (incluindo, por exemplo, intestino, cólon), mama (mamária), ovário, próstata, fígado (hepática), rim (renal), bexiga, pâncreas, cérebro e epitelial.

[01703]Em uma concretização, o tratamento é de um câncer pancreático.

[01704]Em uma concretização, o tratamento é de um tumor contendo integrina $\alpha_v\beta_6$ na superfície da célula.

[01705]Contempla-se que os conjugados anticorpo-fármaco (ADC) da presente invenção podem ser usados para tratar várias doenças ou distúrbios, por exemplo, caracterizados pela superexpressão de um antígeno tumoral. Exemplos de condições ou distúrbios hiperproliferativos incluem tumores benignos ou malignos; leucemia, malignidades hematológicas e linfóides. Outros incluem distúrbios neuronais, gliais, astrocitais, hipotalâmicos, glandulares, macrófagos, epiteliais, estromais, blastocoélicos, inflamatórios, angiogênicos e imunológicos, inclusive auto-imunes.

[01706]Geralmente, a doença ou distúrbio a ser tratado é uma doença hiperproliferativa, tal como câncer. Exemplos de cânceres a serem tratados aqui incluem, se a isto se limitar, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma e leucemia ou malignidades linfóides. Mais exemplos particulares de tais cânceres incluem câncer

de células escamosas (por exemplo, câncer de células escamosas epiteliais), câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão de células não-pequenas, adenocarcinoma do pulmão e carcinoma escamoso do pulmão, cancro do peritônio, câncer hepatocelular, câncer gástrico ou de estômago incluindo câncer gastrointestinal, câncer pancreático, glioblastoma, câncer cervical, câncer de ovário, câncer de fígado, câncer de bexiga, hepatoma, câncer de mama, câncer de cólon, câncer retal, câncer colorretal, carcinoma endometrial ou uterino, carcinoma da glândula salivar, câncer do rim ou renal, câncer de próstata, câncer da vulva, câncer da tireóide, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma peniano, assim como câncer da cabeça e pescoço.

[01707]As doenças autoimunes para as quais os compostos ADC podem ser utilizados no tratamento incluem distúrbios reumatológicos (tais como, por exemplo, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, esclerodermia, lúpus, tal como SLE e nefrite lúpica, polimiosite / dermatomiosite, crioglobulinemia, síndrome do anticorpo anti-fosfolipídico, e artrite psoriática), osteoartrite, distúrbios auto-imunes gastrointestinais e do fígado (tais como, por exemplo, doenças inflamatórias do intestino (por exemplo, colite ulcerativa e doença de Crohn), gastrite auto-imune e anemia perniciosa, hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e doença celíaca), vasculite (tal como, por exemplo, vasculite associada a ANCA, incluindo vasculite de Churg-Strauss, granulomatose de Wegener, e poliarterite), distúrbios neurológicos auto-imunes (tais como, por exemplo, esclerose múltipla, síndrome de opsoclono e mioclono, miastenia grave, neuromielite óptica, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, e polineuropatias autoimunes), distúrbios renais (como, por exemplo, glomerulonefrite, síndrome de Goodpasture, e doença de Berger), distúrbios dermatológicos auto-imunes (tais como, por exemplo, psoríase, urticária, pênfigo vulgar, penfigóide bolhoso, elúpus eritematoso cutâneo), doenças hematológicas (como, por exemplo, púrpura trombocitopênica, púrpura trombocitopênica trombótica,

púrpura pós-transfusão, e anemia hemolítica auto-imune), aterosclerose, uveíte, doenças auditivas auto-imunes (tais como, por exemplo, doença do ouvido interno e perda de audição), doença de Behcet, síndrome de Raynaud, transplante de órgãos, e doenças endócrinas auto-imunes (tais como, por exemplo, doenças auto-imunes relacionadas a diabetes, tais como diabetes mellitus dependente de insulina (IDDM), doença de Addison, e doenças da tiróide auto-imune (por exemplo, doença de Graves e tireoidite)). Tais doenças mais preferidas incluem, por exemplo, artrite reumatóide, colite ulcerosa, vasculite associada a ANCA, lúpus, esclerose múltipla, síndrome de Sjögren, doença de Graves, IDDM, anemia perniciosa, tireoidite, e glomerulonefrite.

Métodos de Tratamento

[01708]Os conjugados da presente invenção podem ser usados em um método de terapia. Também é proporcionado um método de tratamento, compreendendo administrar, a um indivíduo que necessita de tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conjugado da invenção. O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” é uma quantidade suficiente para apresentar benefício a um paciente. Tal benefício pode ser pelo menos a melhoria de pelo menos um sintoma. A quantidade real administrada, e a taxa e o curso de tempo de administração, irão depender da natureza e da gravidade do que está sendo tratado. A prescrição do tratamento, por exemplo, decisões sobre a dosagem, está dentro da responsabilidade dos clínicos gerais e de outros médicos.

[01709]Um composto da invenção pode ser administrado isoladamente ou em combinação com outros tratamentos, tanto simultânea quanto sequencialmente, dependendo da condição a ser tratada. Exemplos de tratamentos e terapias incluem, sem a isto se limitar, quimioterapia (a administração de agentes ativos, incluindo, por exemplo, fármacos, tais como agentes quimioterapêuticos); cirurgia; e terapia por radiação.

[01710]Um “agente quimioterapêutico” é um composto químico útil no

tratamento de câncer, independente do mecanismo de ação. As classes de agentes quimioterapêuticos incluem, sem restrição: agentes alquilantes, antimetabólitos, alcalóides antimitóticos de origem vegetal, antibióticos citotóxicos/antitumorais, inibidores da topoisomerase, anticorpos, fotossensibilizadores e inibidores da quinase. Agentes quimioterapêuticos incluem compostos usados na “terapia direcionada” e na quimioterapia convencional.

[01711]Exemplos de agentes quimioterapêuticos incluem: erlotiniba (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracila, 5-fluorouracila, CAS No. 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, Pfizer), cisplatina (cis-diamina, dicloroplatina(II), CAS No. 15663-27-1), carboplatina (CAS No. 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo [4.3.0] nona-2,7,9-trieno- 9-carboxamida, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenóxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), e doxorubicina (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD e rapamicina.

[01712]Mais exemplos de agentes quimioterapêuticos: oxaliplatina (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inibidor Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (inibidor Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inibidor PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inibidor PI3K, Novartis), XL-147 (inibidor PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorin (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib

(IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (Cremophor-free), formulações de nanopartícula engenhada com albumina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), clorambucil, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa e ciclosfosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos alquílicos, tal como busulfano, improssulfano e pipossulfano; aziridinas, tal como benzodopa, carboquona, meturedopa, e uredopa; etileniminas e metilamelaminas, incluindo altretamina, trietilenemelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida e trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina e bulatacinona); uma camptotecina (incluindo o topotecano análogo sintético); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluindo seus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina e bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 e criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluindo os análogos sintéticos, KW-2189 e CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; uma sarcodictina; espongistatina; mostardas de nitrogênio, tal como clorambucila, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, cloridrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostarda de uracila; nitrosoureas, Tal como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina e ranimustina; antibióticos, tais como os antibióticos à base de enedina (por exemplo, caliceamicina, caliceamicina gama1I, caliceamicina ômega1 (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* (1994) 33:183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatis, tal como clodronato; uma esperamicina; bem como cromóforo de neocarzinostatina e cromóforos de antibiótico de endina de cromoproteína), aclacinomisininas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomycinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinis, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorubicina,

cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina e deoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, nemorubicina, marcelomicina, mitomicinas, tal comomitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabólitos, tal como metotrexato e 5-fluorouracila (5-FU); análogos de ácido fólico, tal como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tal como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tal como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tal como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; anti-adrenais, tal como aminoglutarimida, mitotano, trilostano; repositor de ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; flicosídeo de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracila; amsacrina; bestrabucila; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptínio; uma epotilona; etoglucida; nitrato de gálio; hidroxíureia; lentinano; lonidainina; maitansinóides, tal como maitansina e ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complexo de polissacarídeoPSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermânio; ácido tenuazônico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente a toxina T-2, verracurina A, roridina A e anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platina, tal como cisplatina e carboplatina; vinblastina; etoposida (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; teniposida; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inibidor da topoisomerase

2000; difluorometilornitina (DMFO); retinóides, tal como ácido retinóico; e sais farmaceuticamente aceitáveis, ácidos e derivados de qualquer um dos mesmos.

[01713] Também incluídos na definição de "agente quimioterapêutico" estão:

(i) agentes anti-hormonais que atuam regulando ou inibindo a ação dos hormônios sobre os tumores, tais como anti-estrogênios e moduladores de receptor de estrogênio seletivos (SERMs), incluindo, por exemplo, tamoxifen (incluindo NOLVADEX®; citrato de tamoxifen), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, ceoxifeno, LY117018, onapristona e FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inibidores da aromatase que inibem a enzima aromatase, que regula a produção de estrogênio nas glândulas adrenais, tal como, por exemplo, 4(5)-imidazóis, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), e ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tal como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida e goserelina; bem como troxacitabina (um análogo de citosina de nucleosídeo de 1,3-dioxolano); (iv) inibidores da proteína quinase, tais como inibidores MEK (WO 2007/044515); (v) inibidores de lipídeo quinase; (vi) oligonucleotídeos de sentido negativo, particularmente os que inibem a expressão de genes nas vias de sinalização envolvidas na proliferação de células aberrantes, por exemplo, PKC-alfa, Raf e H-Ras, tal como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas, tais como inibidores da expressão de VEGF (por exemplo, ANGIOZYME®) e inibidores da expressão de HER2; (viii) vacinas, tais como vacinas de terapia gênica, por exemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® e VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inibidores da topoisomerase 1, tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes anti-angiogênicos, tal como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); e sais farmaceuticamente aceitáveis, ácidos e derivados de qualquer um dos mesmos.

[01714] Também incluídos na definição de "agente quimioterapêutico" estão

anticorpos terapêuticos, tal como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa) e o conjugado fármaco-anticorpo, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

[01715]Anticorpos monoclonais humanizados com potencial terapêutico como agentes quimioterapêuticos em combinação com os conjugados da invenção incluem: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansine, cantuzumab mertansine, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucosituzumab, umavizumab, urtoxazumab e visilizumab.

[01716]As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, e para uso de acordo com a presente invenção, podem compreender, além do ingrediente ativo, isto é, um composto conjugado, um excipiente farmacêuticamente aceitável, veículo, tampão, estabilizador ou outros materiais bem conhecidos pelos versados na técnica. Tais materiais deverão ser atóxicos e não deverão interferir na eficácia do ingrediente ativo. A natureza exata do veículo ou outro material irá depender da via de administração, que pode ser oral, ou por injeção, por exemplo,

cutânea, subcutânea ou intravenosa.

[01717]As composições farmacêuticas para administração oral podem estar na forma de comprimido, cápsula, pó ou líquido. Um comprimido pode compreender um veículo sólido ou um adjuvante. As composições farmacêuticas líquidas geralmente compreendem um veículo líquido, tal como água, petróleo, animal ou óleos vegetais, óleo mineral ou óleo sintético. Uma solução salina fisiológica, dextrose ou outra solução de sacarídeos ou glicóis, tal como etileno glicol, propileno glicol ou polietileno glicol podem ser incluídos. Uma cápsula pode compreender um veículo sólido, tal como uma gelatina.

[01718]Para injeção intravenosa, cutânea ou subcutânea, ou injeção no local de afecção, o ingrediente ativo estará na forma de uma solução aquosa parenteralmente aceitável que é livre de pirogênio e tem pH, isotonicidade e estabilidade adequados. Os versados na técnica relevante serão bem capazes de preparar soluções adequadas usando, por exemplo, veículos isotônicos, tal como Injeção de Cloreto de Sódio, Injeção de Ringer, Injeção de Ringer com lactato. Conservantes, estabilizadores, tampões, antioxidantes e/ou outros aditivos podem ser incluídos conforme necessário.

Formulações

[01719]Embora seja possível que o composto conjugado seja usado (por exemplo, administrado) exclusivamente, geralmente é preferível apresentá-lo como uma composição ou formulação.

[01720]Em uma concretização, a composição é uma composição farmacêutica (por exemplo, formulação, preparação, medicamento) compreendendo um composto conjugado, como descrito aqui, e um veículo farmaceuticamente aceitável, diluente ou excipiente.

[01721]Em uma concretização, a composição é uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto conjugado, como descrito

aqui, juntamente com um ou mais outros ingredientes farmaceuticamente aceitáveis bem conhecidos pelos versados na técnica, incluindo, sem a isto se limitar, veículos farmaceuticamente aceitáveis, diluentes, excipientes, adjuvantes, enchimentos, tampões, conservantes, antioxidantes, lubrificantes, estabilizadores, solubilizantes, surfactantes (por exemplo, agentes umectantes), agentes de mascaramento, agentes corantes, agentes aromatizantes e agentes edulcorantes.

[01722]Em uma concretização, a composição adicionalmente compreende outros agentes ativos, por exemplo, outros agentes terapêuticos ou profiláticos.

[01723]Veículos adequados, diluentes adequados, excipientes adequados, etc. podem ser encontrados em textos farmacêuticos convencionais. Consulte, por exemplo, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; e Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994.

[01724]Outro aspecto da presente invenção refere-se a métodos para produzir uma composição farmacêutica compreendendo misturar pelo menos um conjugado radiomarcado com [^{11}C] ou composto tipo conjugado, conforme definido aqui, junto com um ou mais ingredientes farmaceuticamente aceitáveis bem conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, veículos diluentes, excipientes, etc. Se formulada como unidades distintas (por exemplo, comprimidos, etc.), cada unidade contém uma quantidade predeterminada (dosagem) do composto ativo.

[01725]O termo “farmaceuticamente aceitável”, conforme usado aqui, refere-se a compostos, ingredientes, materiais, composições, formas de dosagem, etc., que são, dentro do escopo do julgamento médico legítimo, adequados para uso em contato com os tecidos do indivíduo em questão (por exemplo, humano) sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, de acordo com uma relação risco/benefício razoável. Cada veículo, diluente,

excipiente, etc. também deve ser “aceitável” no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação.

[01726]As formulações podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Tais métodos incluem a etapa de trazer em associação o composto ativo com um veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas trazendo em associação, de maneira uniforme e direta, o composto ativo com veículos (por exemplo, veículos líquidos, veículo sólido finamente dividido, etc.) e então conformando o produto, se necessário.

[01727]A formulação pode ser preparada para proporcionar a liberação rápida ou lenta; liberação imediata, retardada, sincronizada ou sustentada; ou uma combinação dos mesmos.

[01728]Formulações adequadas para administração parenteral (por exemplo, por injeção), incluem líquidos aquosos ou não-aquosos, isotônicos, livres de pirogênio, estéreis (por exemplo, soluções, suspensões), nos quais o ingrediente ativo é dissolvido, suspenso ou de alguma outra forma proporcionado (por exemplo, em uma lipossoma ou outro microparticulado). Tais líquidos podem adicionalmente conter outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis, tais como antioxidantes, tampões, conservantes, estabilizadores, bacteriostáticos, agentes de suspensão, agentes espessantes, e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue (ou outro fluido corporalmente relevante) do receptor em questão. Exemplos de excipientes incluem, por exemplo, água, alcoóis, polióis, glicerol, óleos vegetais, e similares. Exemplos de veículos isotônicos adequados para uso em tais formulações incluem Injeção de Cloreto de Sódio, Solução de Ringer ou Injeção de Ringer com Lactato. Tipicamente, a concentração do ingrediente ativo no líquido é de cerca de 1 ng/mL a cerca de 10 µg/ml, por exemplo, de cerca de 10 ng/mL a cerca de 1 µg/ml. As formulações podem ser apresentadas em recipientes vedados de dose unitária ou

múltiplas doses, por exemplo, ampolas e frascos, e podem ser armazenadas em uma condição (liofilizada) seca por congelamento exigindo somente a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões de injeção extemporâneas podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

Dosagem

[01729]Será apreciado pelos versados na técnica que dosagens apropriadas do composto conjugado, e composições compreendendo o composto conjugado, podem variar de paciente para paciente. A determinação da dosagem ideal irá geralmente envolver o balanceamento do nível de benefício terapêutico contra qualquer risco ou efeitos colaterais nocivos. O nível de dosagem selecionado dependerá de uma variedade de fatores incluindo, sem a isto se limitar, a atividade do composto em particular, a via de administração, o tempo de administração, a taxa de excreção do composto, a duração do tratamento, outros fármacos, compostos e/ou materiais usados em combinação, a gravidade da condição, e a espécie, sexo, idade, peso, condição, saúde geral e histórico médico anterior do paciente. A quantidade do composto e a via de administração estarão, em última análise, a critério do médico, veterinário ou clínico, embora geralmente a dosagem seja selecionada para atingir concentrações locais no local de ação que obtenham o efeito desejado sem causar efeitos colaterais nocivos ou prejudiciais consideráveis.

[01730]A administração pode ser efetuada em uma dose, de forma contínua ou intermitente (por exemplo, em doses divididas em intervalos apropriadas) durante todo o curso do tratamento. Métodos para determinar o meio mais eficaz e a dosagem da administração são bem conhecidos pelos versados na técnica e irão variar com a formulação usada para terapia, com a finalidade da terapia, com a(s) célula(s) alvo sendo tratada e com o sujeito sendo tratado. Administrações únicas ou múltiplas podem ser realizadas com o nível e padrão da dose sendo escolhidos pelo médico

responsável pelo tratamento, veterinário, ou clínico.

[01731]Em geral, uma dose adequada do composto ativo está na faixa de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 25 mg (mais tipicamente, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 mg) por quilo de peso corporal do indivíduo por dia. Quando o composto ativo é um sal, um éster, uma amida, um pró-fármaco, ou similar, a quantidade administrada é calculada com base no composto pai, e assim, o peso real a ser usado é aumentado proporcionalmente.

[01732]Em uma concretização, o composto ativo é administrado a um paciente humano de acordo com o seguinte regime de dosagem: aproximadamente 100 mg, 3 vezes por dia.

[01733]Em uma concretização, o composto ativo é administrado a um paciente humano de acordo com o seguinte regime de dosagem: aproximadamente 150 mg, 2 vezes por dia.

[01734]Em uma concretização, o composto ativo é administrado a um paciente humano de acordo com o seguinte regime de dosagem: aproximadamente 200 mg, 2 vezes por dia.

[01735]Entretanto, em uma concretização, o composto conjugado é administrado a um paciente humano de acordo com o seguinte regime de dosagem: aproximadamente 50 ou aproximadamente 75 mg, 3 ou 4 vezes por dia.

[01736]Em uma concretização, o composto conjugado é administrado a um paciente humano de acordo com o seguinte regime de dosagem: aproximadamente 100 ou aproximadamente 125 mg, 2 vezes por dia.

[01737]As quantidades de dosagem descritas acima podem se aplicar ao conjugado (incluindo a porção PBD e o peptídeo conector ao anticorpo) ou à quantidade eficaz do composto PBD proporcionado, por exemplo, a quantidade do composto que pode ser liberada após a clivagem do peptídeo conector.

[01738]Para a prevenção ou tratamento de doenças, a dosagem apropriada

de um ADC da invenção dependerá do tipo de doença a ser tratado, como definido acima, a gravidade e o curso da doença, se a molécula é administrada para fins preventivos ou terapêuticos, terapia prévia, o histórico clínico do paciente e a resposta ao anticorpo, e o critério do médico responsável. A molécula é administrada apropriadamente ao paciente em uma única vez ou durante uma série de tratamentos. Dependendo do tipo e da gravidade da doença, aproximadamente 1 µg/kg a 15 mg/kg (por exemplo, de 0,1 a 20 mg/kg) da molécula é uma dosagem candidata inicial para administração ao paciente, seja, por exemplo, por uma ou mais administrações separadas, ou por infusão contínua. Uma dosagem diária típica poderia variar de aproximadamente 1 µg/kg a 100 mg/kg, dependendo dos fatores mencionados acima. Uma dosagem ilustrativa de ADC a ser administrada a um paciente está na faixa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso do paciente. Para administrações repetidas durante vários dias ou mais, dependendo da condição, o tratamento é mantido até que uma supressão desejada dos sintomas da doença ocorra. Um regime de dosagem ilustrativo compreende um curso de administração de uma dose de carregamento inicial de aproximadamente 4 mg/kg, seguido por doses adicionais cada semana, duas semanas, ou três semanas de um ADC. Outros regimes de dosagem podem ser úteis. O andamento desta terapia é facilmente monitorado por técnicas e ensaios convencionais.

Tratamento

[01739]O termo “tratamento”, como usado aqui no contexto do tratamento de uma condição, refere-se em geral ao tratamento e terapia, seja de um humano ou de um animal (por exemplo, em aplicações veterinárias), na qual certo efeito terapêutico é alcançado, por exemplo, a inibição do avanço da doença, e inclui uma redução na velocidade de avanço, uma interrupção na velocidade de avanço, a regressão da doença, o melhoramento da doença e a cura da doença. O tratamento como uma medida profilática (isto é, profilaxia, prevenção) também está incluído.

[01740]O termo “quantidade terapeuticamente eficaz”, como usado aqui, refere-se à quantidade de um composto ativo, ou de um material, à composição ou dosagem de compreendendo um composto ativo, que é eficaz para produzir algum efeito terapêutico desejado, de acordo com uma relação custo/benefício razoável, quando administrada de acordo com um regime de tratamento desejado.

[01741]De modo similar, o termo “quantidade profilaticamente eficaz”, como usado aqui, refere-se à quantidade de um composto ativo, ou de um material, à composição ou dosagem de compreendendo um composto ativo, que é eficaz para produzir algum efeito profilático desejado, de acordo com uma relação custo/benefício razoável, quando administrada de acordo com um regime de tratamento desejado.

Preparação dos conjugados anticorpo-fármaco

[01742]Os conjugados anticorpo-fármaco podem ser preparados por várias vias, empregando reações de química orgânica, condições e reagentes conhecidos pelos versados na técnica, incluindo: (1) reação de um grupo nucleofílico ou um grupo eletrofílico de um anticorpo com um reagente de peptídeo conector bivalente, para formar o intermediário anticorpo-peptídeo conector Ab-L, por meio de uma ligação covalente, seguido de reação com um reagente de porção de fármaco ativado; e (2) reação de um reagente de porção de fármaco com um reagente de peptídeo conector, para formar o reagente de fármaco--peptídeo conector D-L, por meio de uma ligação covalente, seguido de reação com o grupo nucleofílico ou um grupo eletrofílico de um anticorpo. Métodos de conjugação (1) e (2) podem ser empregados com uma variedade de anticorpos, e peptídeos conectores para preparar os conjugados anticorpo-fármaco da invenção.

[01743]Grupos nucleofílicos em anticorpos incluem, sem a isto se limitar: (i) grupos amina N-terminal, (ii), grupos amina de cadeia lateral, por exemplo, lisina, (iii) grupos tiol de cadeia lateral, por exemplo, cisteína, e (iv) grupos amino ou hidroxila de açúcar onde o anticorpo é glicosilado. Os grupos amina, tiol e hidroxila são

nucleofílicos e capazes de reagir para formar ligações covalentes com grupos eletrofílicos em porções de peptídeo conector e reagentes de peptídeo conector incluindo: (i) ésteres ativos, tais como ésteres NHS, ésteres HOBt, haloformato e haletos de ácido; (ii) haletos alquílicos e benzílicos, tais como haloacetamidas; (iii) aldeídos, cetonas, grupos carboxila e maleimida. Certos anticorpos possuem dissulfetos intercadeia redutíveis, isto é, pontes de cisteína. Os anticorpos podem se tornar reativos para conjugação com reagentes de peptídeo conector por tratamento com um agente redutor, tal como DTT (reagente de Cleland, ditioneitol) ou TCEP cloridrato de (tris(2-carboxietil)fosfina; Getz et al (1999) Anal. Biochem. Vol 273:73-80; Soltec Ventures, Beverly, MA). Cada ponte dissulfeto de cisteína irá, dessa maneira, formar teoricamente dois nucleófilos de tiol reativos. Grupos nucleofílicos adicionais podem ser introduzidos em anticorpos através da reação de lisinas com 2-iminotiolano (reagente de Trait), resultando na conversão de uma amina em tiol.

O Indivíduo/Paciente

[01744]O indivíduo/paciente pode ser um animal, mamífero, um mamífero placentário, um marsupial (por exemplo, canguru, fascólomo), um monotremado (por exemplo, ornitorrinco), um roedor (por exemplo, um porquinho-da-Índia, um hamster, um rato, um camundongo), murino (por exemplo, um camundongo), um lagomorfo (por exemplo, um coelho), aviário (por exemplo, um pássaro), canino (por exemplo, um cachorro), felino (por exemplo, um gato), equino (por exemplo, um cavalo), suíno (por exemplo, um porco), ovino (por exemplo, uma ovelha), bovino (por exemplo, uma vaca), um primata, símio (por exemplo, um macaco ou grande macaco antropoide), um macaco (por exemplo, mico, babuíno), um primata sem cauda da família dos pongídeos (por exemplo, gorila, chipanzé, orangotango, gibão), ou um humano.

[01745]Além do mais, o indivíduo/paciente pode ser qualquer uma de suas formas de desenvolvimento, por exemplo, um feto. Em uma concretização preferida, o indivíduo/paciente é um humano.

[01746] Em uma concretização, o paciente é uma população em que cada paciente tem um tumor contendo integrina $\alpha_v\beta_6$ na superfície da célula.

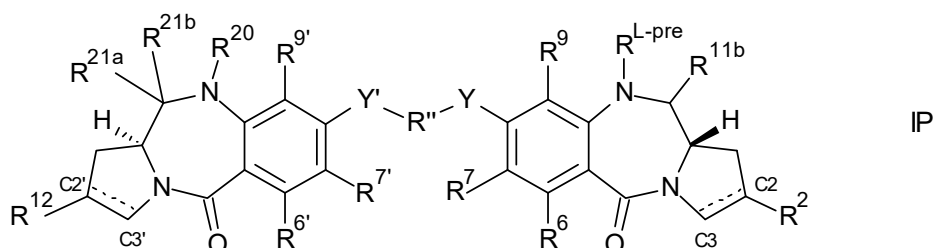
Vias sintéticas gerais

[01747] A síntese dos compostos PBD contendo duas porções imina é extensivamente discutida nas seguintes referências, discussões estas que são incorporadas aqui por referência:

- a) WO 00/12508 (Páginas 14 a 30);
- b) WO 2005/023814 (Páginas 3 a 10);
- c) WO 2004/043963 (Páginas 28 a 29);
- d) WO 2005/085251 (Páginas 30 a 39); e
- e) WO 2011/130598 (Páginas 126 a 150).

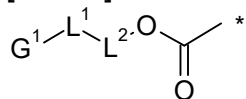
Via de síntese

[01748] Os compostos da fórmula I podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula IP:



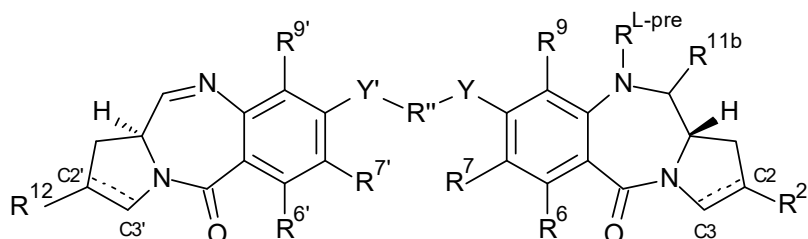
[01749] em que R^{L-pre} representa um precursor ao grupo R^L .

[01750] Por exemplo, quando R^L é um grupo:



[01751] R^{L-pre} pode ser $H-L^1-L^2-C(=O)-*$. A adição de G pode ser obtida por meios convencionais, com proteção apropriada da funcionalidade amina/amido nos anéis PBD conforme necessário.

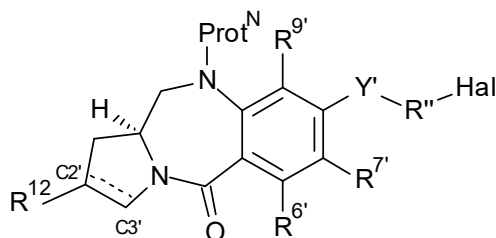
[01752] Ambos os compostos da fórmula IP onde R^{20} é H, R^{21a} e R^{21b} são H e R^{11b} é OH pode ser sintetizado a partir dos compostos da fórmula 2:



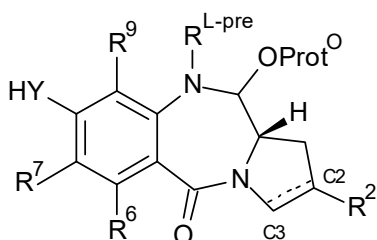
Formula 2

[01753]por redução de superhidreto. Esta técnica é adequada quando os substituintes podem resistir às condições de redução. Os compostos da fórmula 2 podem ser sintetizados de acordo com as técnicas descritas na WO 2011/130598 (Páginas 126 a 150), e também no pedido PCT co-pendente PCT/US2012/59864, depositado em 12 de outubro de 2012, o qual é por meio deste incorporado para fins de referência.

[01754]Como alternativa, os compostos da fórmula IP onde R^{20} é H e tanto R^{21a} quanto R^{21b} são H podem ser sintetizados acoplando os compostos das fórmulas 3 e 4:



Formula 3



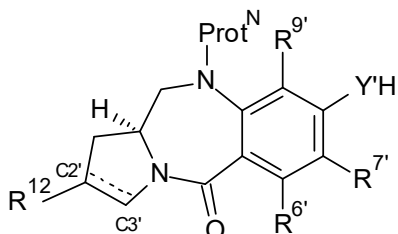
Formula 4

[01755]onde $Prot^N$ representa um grupo protetor nitrogênio para síntese, Hal é selecionado dentre I, Cl e Br, e $Prot^O$ representa um grupo protetor oxigênio para síntese, seguido de remoção do grupo $Prot^O$ sob condições padrão.

[01756]O acoplamento pode ser alcançado, por exemplo, colocando-se acetona sob refluxo com uma base, tal como K_2CO_3 .

[01757]Os compostos da fórmula 3 podem ser sintetizados a partir dos

compostos da fórmula 5:



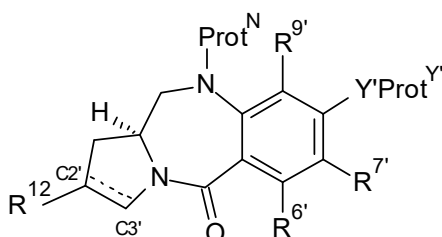
Formula 5

[01758]Pelo acoplamento de um composto da Fórmula 6:

[01759]Hal-R"-QFórmula 6

[01760]onde Q é selecionado dentre I, Cl e Br. A reação pode ser alcançada, por exemplo, colocando-se acetona sob refluxo com uma base, tal como K₂CO₃. Um excesso do composto da Fórmula 6 é necessário para obter o produto desejado.

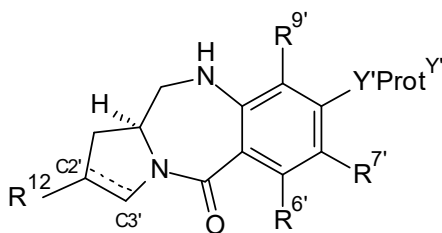
[01761]O composto da fórmula 5 pode ser sintetizado a partir de um composto da fórmula 7:



Formula 7

[01762]onde Prot^{Y'} é um grupo protetor para Y' que é ortogonal aos outros grupos protetores no composto. A síntese é obtida por desproteção de Y', sob condições padrão.

[01763]O composto da fórmula 7 pode ser sintetizado a partir de um composto da fórmula 8:

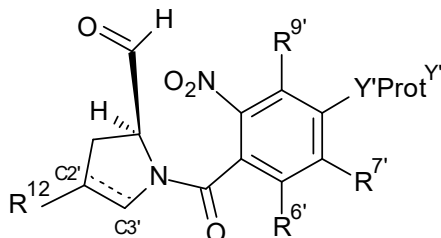


Formula 8

[01764]por meio da proteção do grupo NH com Prot^N, sob condições padrão.

[01765]O composto da fórmula 8 pode ser sintetizado a partir de um composto

da fórmula 9:

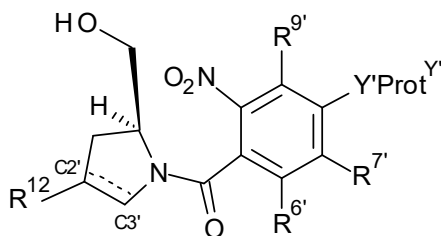


Formula 9

[01766]por aaminação redutiva.

[01767]O composto da fórmula 9 pode ser sintetizado a partir de um composto

da Fórmula 10:

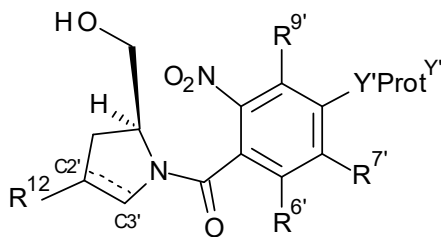


Formula 10

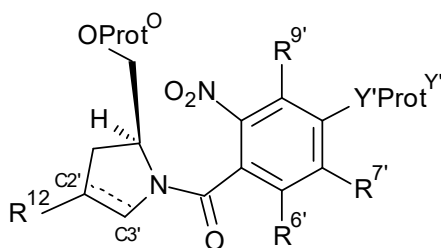
[01768]por oxidação do álcool.

[01769]O composto da fórmula 10 pode ser sintetizado a partir de um

composto da Fórmula 11:



Formula 10

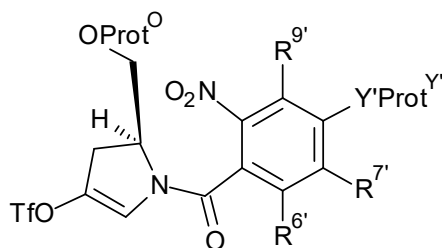


Formula 11

[01770]por desproteção do grupo OH sob condições padrão.

[01771]Compostos da Fórmula 11, em que há uma ligação dupla entre C2' e

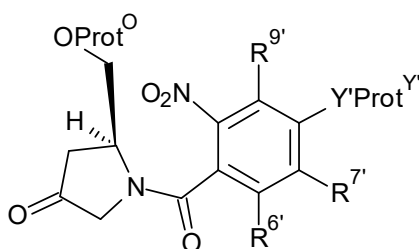
C3', podendo ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 12.



Formula 12

[01772]pelo acoplamento mediado por paládio do composto apropriado compreendendo $-R^{12}$. Este acoplamento inclui, sem a isto se limitar: Acoplamentos Suzuki com um derivado de boro apropriado; acoplamento Heck com alcenos, incluindo acrilamidas e acrilatos; acoplamentos Stille com reagentes de organoestanho, tais como reagentes de alquil estanho, acoplamentos Sonagishira com alcinos; e transferência de hidreto usando trietil silanos.

[01773]O composto da fórmula 12 pode ser sintetizado a partir de um composto da fórmula 13:

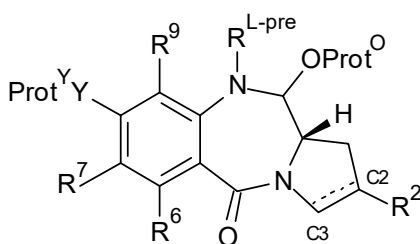


Formula 13

[01774]por triflação usando anidrido trifílico e 2,6-lutidina anidra ou 2,6-*t*Bu-piridina anidra a uma temperatura de -35°C ou inferior em um solvente orgânico seco sob uma atmosfera inerte.

[01775]Na síntese dos compostos da Fórmula 11, quando não há uma ligação dupla entre C2' e C3', o R^{12} relevante pode ser introduzido neste estágio.

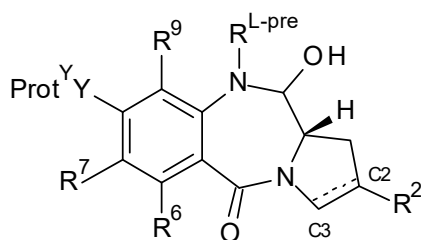
[01776]Os compostos da fórmula 4 podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 14:



Formula 14

[01777]onde Prot^{Y} é um grupo protetor para Y que é ortogonal aos outros grupos protetores no composto. A síntese é obtida por desproteção de Y, sob condições padrão.

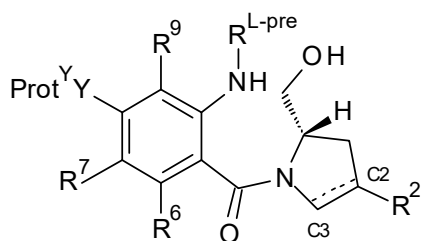
[01778]Os compostos da fórmula 14 podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 15:



Formula 15

[01779]por meio da proteção do grupo OH com Prot^{O} , sob condições padrão.

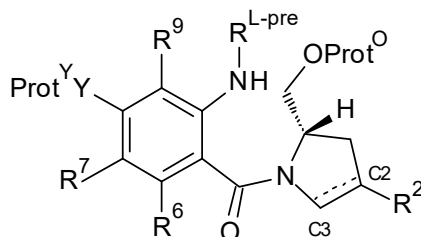
[01780]Os compostos da fórmula 15 podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 16:



Formula 16

[01781]por oxidação. A oxidação pode ser realizada, por exemplo, com periodinano Dess-Martin (ou, como alternativa, TPAP/NMO, TFAA/DMSO, SO_3 . Complexo de piridina/DMSO, PDC, PCC, BAIB/TEMPO ou sob condições de Swern).

[01782]Os compostos da fórmula 16 podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 17:

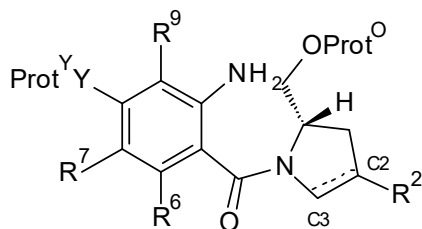


Formula 17

[01783]por desproteção do grupo OH sob condições padrão.

[01784]Os compostos da fórmula 17 podem ser sintetizados a partir dos

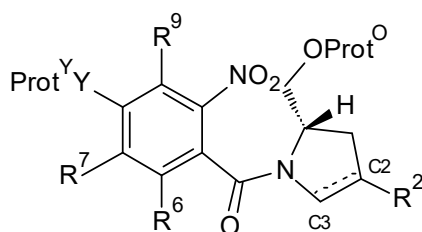
compostos da fórmula 18:



Formula 18

[01785]pelo acoplamento de um grupo Prot^{L-pre} sob condições padrão, tais como as descritas WO 2005/023814.

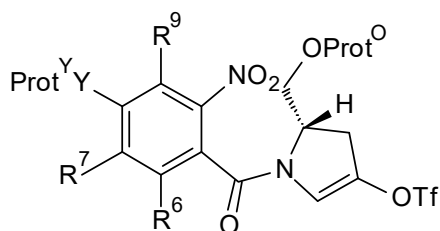
[01786]Os compostos da fórmula 18 podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 19:



Formula 19

[01787]por redução do grupo nitro. A redução pode ser obtida por meios padrão, por exemplo, com poeira de Zn com ácido fórmico a 5% em metanol.

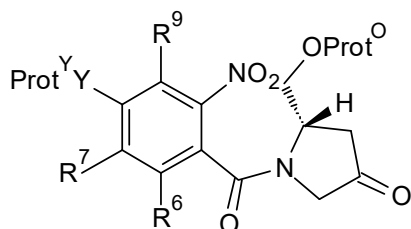
[01788]Compostos da Fórmula 19, em que há uma ligação dupla entre C2 e C3, podendo ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 20:



Formula 20

[01789]pelo acoplamento mediado por paládio do composto apropriado compreendendo -R². Este acoplamento inclui, sem a isto se limitar: Acoplamentos Suzuki com um derivado de boro apropriado; acoplamento Heck com alcenos, incluindo acrilamidas e acrilatos; acoplamentos Stille com reagentes de organoestanho, tais como reagentes de alquil estanho, acoplamentos Sonagishira com alcinos; e transferência de hidreto usando trietil silanos.

[01790]Os compostos da fórmula 20 podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 21:

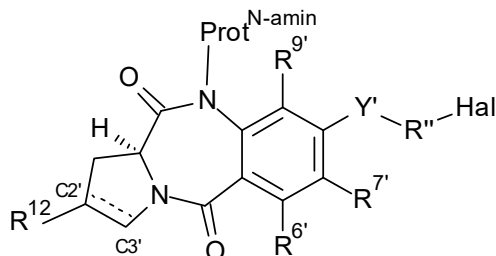


Formula 21

[01791]por triflação usando anidrido triflico e 2,6-lutidina anidra ou 2,6-*t*Bu-piridina anidra a uma temperatura de -35°C ou inferior em um solvente orgânico seco sob uma atmosfera inerte.

[01792]Na síntese dos compostos da Fórmula 19, quando não há uma ligação dupla entre C2' e C3', o R- relevante pode ser introduzido neste estágio.

[01793]Os compostos da fórmula IP onde R²⁰ é H e R^{21a} e R^{21b} juntos formam =O podem ser sintetizados pelo acoplamento dos compostos das fórmulas 22 e 4:

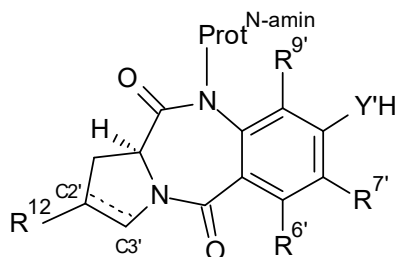


Formula 22

[01794]onde Prot^{N-amin} representa um grupo protetor nitrogênio hemi-aminal para síntese.

[01795]O acoplamento pode ser alcançado, por exemplo, colocando-se acetona sob refluxo com uma base, tal como K₂CO₃.

[01796]Os compostos da fórmula 22 podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 23:



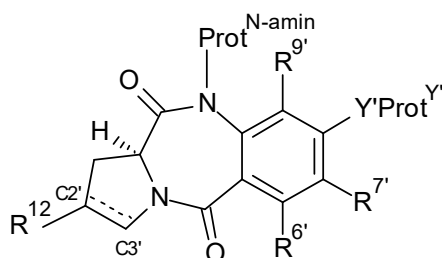
Formula 23

[01797]Pelo acoplamento de um composto da Fórmula 6:

[01798]Hal-R"-QFórmula 6

[01799]A reação pode ser obtida, por exemplo, colocando-se acetona sob refluxo com uma base, tal como K₂CO₃. Um excesso do composto da Fórmula 6 é necessário para obter o produto desejado.

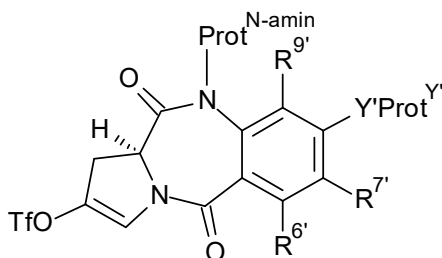
[01800]Os compostos da fórmula 23 podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 24:



Formula 24

[01801]por desproteção de Y', sob condições padrão.

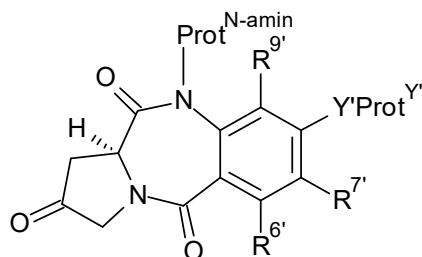
[01802]Compostos da Fórmula 24, em que há uma ligação dupla entre C2' e C3', podendo ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 25:



Formula 25

[01803]pelo acoplamento mediado por paládio do composto apropriado compreendendo -R¹² (como descrito acima).

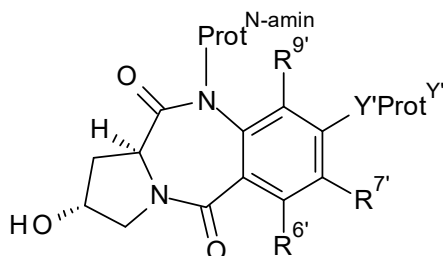
[01804]Os compostos da fórmula 25 podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 26:



Formula 26

[01805]por triflação. Isso pode ser realizado com as condições descritas acima, ou com condições padrão.

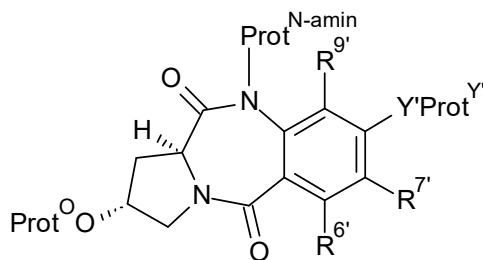
[01806]Os compostos da fórmula 26 podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 27:



Formula 27

[01807]por oxidação do grupo álcool.

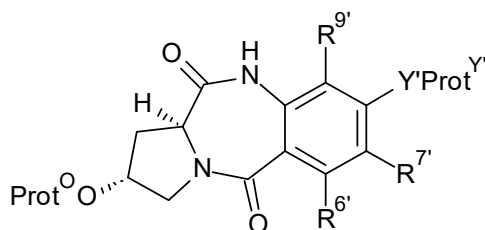
[01808]Os compostos da fórmula 27 podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 28:



Formula 28

[01809]por remoção do grupo Prot^O, grupo este que é um grupo protetor álcool ortogonal aos outros grupos protetores no composto.

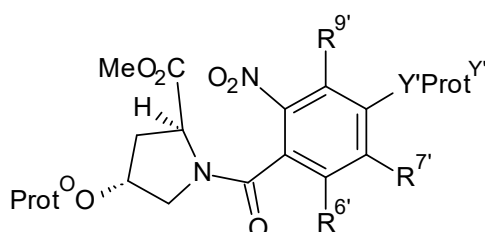
[01810]Os compostos da fórmula 28 podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 29:



Formula 29

[01811]por proteção da amina com um grupo protetor nitrogênio hemi-aminal.

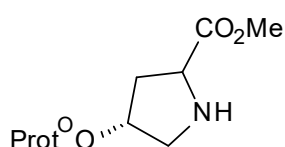
[01812]Os compostos da fórmula 29 podem ser sintetizados a partir dos compostos da fórmula 30:



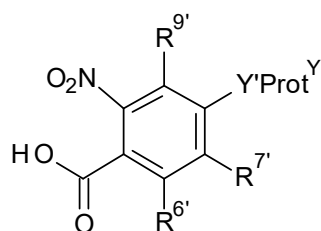
Formula 30

[01813]por redução da funcionalidade éster por hidrogênio e Pd/C para alcançar fechamento do anel.

[01814]Os compostos da fórmula 29 podem ser sintetizados pelo acoplamento dos compostos das fórmulas 31 e 32:



Formula 31



Formula 32

[01815]sob condições de acoplamento de amida.

[01816]Na síntese dos compostos da Fórmula 24, quando não há uma ligação dupla entre C2' e C3', o R- relevante pode ser introduzido neste estágio.

Preferências Adicionais

[01817]As preferências a seguir podem se aplicar a todos os aspectos da invenção conforme descrito acima, ou podem se relacionar a um único aspecto. As preferências podem ser combinadas juntas em qualquer combinação.

[01818]Em algumas concretizações, R^{6'}, R^{7'}, R^{9'} e Y' são, de preferência, os

mesmos que R^6 , R^7 , R^9 e Y, respectivamente.

Ligação do dímero

[01819]Y e Y' são preferivelmente O.

[01820] R'' é, de preferência, um grupo alquilenos C_{3-7} sem nenhum substituinte. Mais preferivelmente, R'' é um alquilenos C_3 , C_5 ou C_7 . Mais preferivelmente, R'' é um alquilenos C_3 ou C_5 .

[01821] R^6 a R^9

[01822] R^9 é preferivelmente H.

[01823] R^6 é preferivelmente selecionado dentre H, OH, OR, SH, NH_2 , nitro e halo, e é mais preferivelmente H ou halo, e mais preferivelmente é H.

[01824] R^7 é preferivelmente selecionado dentre H, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR' , e halo, e mais preferivelmente, selecionado de forma independente dentre H, OH e OR, onde R é preferivelmente selecionado dentre alquila C_{1-7} opcionalmente substituída, heterociclila C_{3-10} e grupos arila C_{5-10} . R pode ser, mais preferivelmente, um grupo alquila C_{1-4} , que pode ou não ser substituído. Um substituinte de interesse é um grupo arila C_{5-6} (por exemplo, fenila). Substituintes particularmente preferidos nas posições 7 são OMe e OCH_2Ph . Outros substituintes de interesse particular são dimetilamino (isto é, $-NMe_2$); $-(OC_2H_4)_qOMe$, onde q é de 0 a 2; heterociclilas C_6 contendo nitrogênio, incluindo morfolino, piperidinil and N-metil-piperazinil.

[01825]Essas preferências se aplicam a R^9 , R^6 e R^7 respectivamente.

[01826] R^{12}

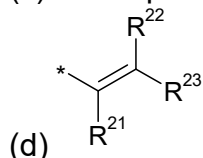
[01827]Quando houver uma ligação dupla presente entre $C2'$ e $C3'$, R^{12} é selecionado dentre:

(a) grupo arila C_{5-10} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre o grupo compreendendo: halo, nitro, ciano, éter, alquila C_{1-7} ,

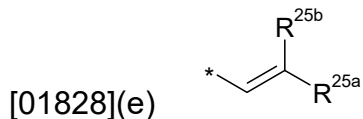
heterociclila C₃₋₇ e bis-oxi-C₁₋₃ alquilenos;

(b) alquila alifática saturada C₁₋₅;

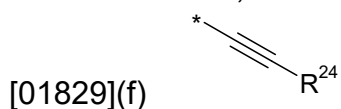
(c) cicloalquila C₃₋₆ saturada;



, em que cada um dentre R²¹, R²² e R²³ é independentemente selecionado dentre H, alquila C₁₋₃ saturada, alquenila C₂₋₃, alquinila C₂₋₃ e ciclopropil, onde o número total de átomos de carbono no grupo R¹² não é maior do que 5;



, em que um dentre R^{25a} e R^{25b} é H e o outro é selecionado dentre: fenila, fenila esta que é opcionalmente substituída por um grupo selecionado dentre halo, metila, metóxi, piridil; e tiofenila; e



, onde R²⁴ é selecionado dentre: H; alquila C₁₋₃ saturada; alquenila C₂₋₃; alquinila C₂₋₃; ciclopropil; fenila, fenila esta que é opcionalmente substituída por um grupo selecionado dentre halo, metila, metóxi; piridil; e tiofenila.

[01830] Quando R¹² é um grupo arila C₅₋₁₀, ele pode ser um grupo arila C₅₋₇. Um grupo arila C₅₋₇ pode ser um grupo fenila ou um grupo heteroarila C₅₋₇, por exemplo, furanil, tiofenil e piridil. Em algumas concretizações, R¹² é preferivelmente fenila. Em outras concretizações, R¹² é preferivelmente tiofenila, por exemplo, tiofen-2-il e tiofen-3-il.

[01831] Quando R¹² é um grupo arila C₅₋₁₀, ele pode ser uma arila C₈₋₁₀, por exemplo, um grupo quinolinila ou isoquinolinila. O grupo quinolinila ou isoquinolinila pode ser ligado ao núcleo PBD através de qualquer posição de anel disponível. Por exemplo, a quinolinila pode ser quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, quinolin-5-il, quinolin-6-il, quinolin-7-il e quinolin-8-il. Desses, quinolin-3-il e quinolin-6-il podem ser preferidos. A isoquinolinila pode ser isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, isoquinolin-4-il, isoquinolin-5-il, isoquinolin-6-il, isoquinolin-7-il e isoquinolin-8-il. Desses, isoquinolin-

3-il e isoquinolin-6-il podem ser preferidos.

[01832]Quando R^{12} é um grupo arila C_{5-10} , ele pode carregar qualquer número de grupos substituintes. De preferência, ele carrega de 1 a 3 grupos substituintes, com 1 e 2 sendo mais preferidos, e grupos substituídos individualmente sendo os mais preferidos. Os substituintes podem ser qualquer posição.

[01833]Quando R^{12} é um grupo arila C_{5-7} , um substituinte único está preferivelmente em um átomo de anel que não é adjacente à ligação com o restante do composto, isto é, de preferência, ele é β ou γ para a ligação com o restante do composto. Portanto, quando o grupo arila C_{5-7} é fenila, o substituinte está, de preferência, nas posições meta- ou para-, e mais preferivelmente, está na posição para-.

[01834]Quando R^{12} é um grupo arila C_{8-10} , por exemplo, quinolinila ou isoquinolinila, ele pode carregar qualquer número de substituintes em qualquer posição dos anéis quinolina ou isoquinolina. Em algumas concretizações, ele carrega um, dois ou três substituintes, e estes podem estar em qualquer um dos anéis proximal e distal, ou em ambos (se houver mais de um substituinte).

[01835]*substituintes R^{12} , quando R^{12} é um grupo arila C_{5-10}*

[01836]Se um substituinte em R^{12} quando R^{12} é um grupo arila C_{5-10} for halo, ele é preferivelmente F ou Cl, mais preferivelmente Cl.

[01837]Se um substituinte em R^{12} quando R^{12} for um grupo arila C_{5-10} for éter, ele pode, em algumas concretizações, ser um grupo alcóxi, por exemplo, um grupo alcóxi C_{1-7} (por exemplo, metóxi, etóxi) ou pode, em algumas concretizações, ser um grupo ariloxi C_{5-7} (por exemplo, fenóxi, piridilóxi, furanilóxi). O próprio grupo alcóxi pode ser adicionalmente substituído, por exemplo, por um grupo amino (por exemplo, dimetilamino).

[01838]Se um substituinte em R^{12} quando R^{12} é um grupo arila C_{5-10} for alquila C_{1-7} , ele pode preferivelmente ser um grupo alquila C_{1-4} (por exemplo, metila, etila,

propila, butila).

[01839]Se um substituinte em R^{12} quando R^{12} é um grupo arila C_{5-10} for heterociclila C_{3-7} , ele pode, em algumas concretizações, ser nitrogênio C_6 contendo um grupo heterociclila, por exemplo, morfolino, tiomorfolino, piperidinil, piperazinil. Esses grupos podem ser ligados ao resto da porção PBD por meio do átomo de nitrogênio. Esses grupos podem ser adicionalmente substituídos, por exemplo, por grupos alquila C_{1-4} . Se o grupo heterociclila contendo nitrogênio C_6 for piperazinila, o referido substituinte adicional pode estar no segundo átomo de anel de nitrogênio.

[01840]Se um substituinte em R^{12} quando R^{12} é um grupo arila C_{5-10} for bis-oxi- C_{1-3} alquilenos, este é preferivelmente bis-oxi-metileno ou bis-oxi-etileno.

[01841]Se um substituinte em R^{12} quando R^{12} é um grupo arila C_{5-10} for éster, este é preferivelmente éter metílico ou éster etílico.

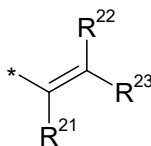
[01842]Substituintes particularmente preferidos quando R^{12} é um grupo arila C_{5-10} incluem metóxi, etóxi, fluoro, cloro, ciano, bis-oxi-metileno, metil-piperazinil, morfolino e metil-tiofenil. Outro substituinte particularmente preferido para R^{12} é dimetilaminopropilóxi e carbóxi.

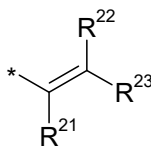
[01843]Grupos R^{12} substituídos particularmente preferidos quando R^{12} é um grupo arila C_{5-10} incluem, sem a isto se limitar, 4-metoxi-fenil, 3-metoxifenil, 4-etoxi-fenil, 3-etoxi-fenil, 4-fluoro-fenil, 4-cloro-fenil, 3,4-bisoximetileno-fenil, 4-metiltiofenil, 4-cianofenil, 4-fenoxifenil, quinolin-3-il e quinolin-6-il, isoquinolin-3-il e isoquinolin-6-il, 2-tienil, 2-furanil, metoxinaftil e naftil. Outro grupo R^{12} substituído possível é 4-nitrofenila. Grupos R^{12} de interesse particular incluem 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenila e 3,4-bisoximetileno-fenila.

[01844]Quando R^{12} é uma alquila alifática saturada C_{1-5} , ele pode ser metila, etila, propila, butila ou pentila. Em algumas concretizações, ele pode ser metila, etila ou propila (n-pentila ou isopropila). Em algumas dessas concretizações, ele pode ser metila. Em outras concretizações, ele pode ser butila ou pentila, que pode ser linear

ou ramificada.

[01845]Quando R^{12} é cicloalquila saturada C_{3-6} , ele pode ser ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila. Em algumas concretizações, ele pode ser ciclopropila.



[01846]Quando R^{12} é , cada um dentre R^{21} , R^{22} e R^{23} é selecionado independentemente dentre H, alquila saturada C_{1-3} , alquenila C_{2-3} , alquinila C_{2-3} e ciclopropila, onde o número total de átomos de carbono no grupo R^{12} não é maior do que 5. Em algumas concretizações, o número total de átomos de carbono no grupo R^{12} não é maior do que 4 ou não é maior do que 3.

[01847]Em algumas concretizações, um dentre R^{21} , R^{22} e R^{23} é H, com os outros dois grupos sendo selecionados dentre H, alquila saturada C_{1-3} , alquenila C_{2-3} , alquinila C_{2-3} e ciclopropila.

[01848]Em outras concretizações, dois dentre R^{21} , R^{22} e R^{23} são H, com o outro grupo sendo selecionado dentre H, alquila saturada C_{1-3} , alquenila C_{2-3} , alquinila C_{2-3} e ciclopropila.

[01849]Em algumas concretizações, os grupos que não são H são selecionados dentre metila e etila. Em algumas dessas concretizações, os grupos que não são H são metila.

[01850]Em algumas concretizações, R^{21} é H.

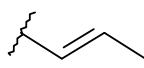
[01851]Em algumas concretizações, R^{22} é H.

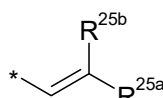
[01852]Em algumas concretizações, R^{23} é H.

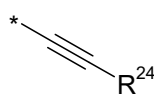
[01853]Em algumas concretizações, R^{21} e R^{22} são H.

[01854]Em algumas concretizações, R^{21} e R^{23} são H.

[01855]Em algumas concretizações, R^{22} e R^{23} são H.

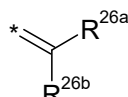
[01856]Um grupo R^{12} de particular interesse é: .

[01857]quando R^{12} , um dentre R^{25a} e R^{25b} é H e o outro é selecionado dentre: fenila, fenila esta que é opcionalmente substituída por um grupo selecionado dentre halo, metila, metóxi, piridil; e tiofenila. Em algumas concretizações, o grupo que não é H é fenila opcionalmente substituída. Se o substituinte opcional fenila for halo, ele é preferivelmente flúor. Em algumas concretizações, o grupo fenila não é substituído.

[01858]Quando R^{12} é , R^{24} é selecionado dentre: H; alquila C_{1-3} saturada; alquenila C_{2-3} ; alquinila C_{2-3} ; ciclopropil; fenila, fenila esta que é opcionalmente substituída por um grupo selecionado dentre halo, metila, metóxi; piridil; e tiofenila. Se o substituinte opcional fenila for halo, ele é preferivelmente flúor. Em algumas concretizações, o grupo fenila não é substituído.

[01859]Em algumas concretizações, R^{24} é selecionado dentre H, metila, etila, etenila e etinila. Em algumas dessas concretizações, R^{24} é selecionado dentre H e metila.

[01860]Quando houver uma ligação simples presente entre $C2'$ e $C3'$,

[01861] R^{12} é , onde R^{26a} e R^{26b} são independentemente selecionados dentre H, F, alquila C_{1-4} saturada, alquenila C_{2-3} , grupos alquila e alquenila estes que são opcionalmente substituídos por um grupo selecionado dentre alquil amido C_{1-4} e éster alquílico C_{1-4} ; ou, quando um dentre R^{26a} e R^{26b} for H, o outro é selecionado dentre nitrilo e um éster alquílico C_{1-4} .

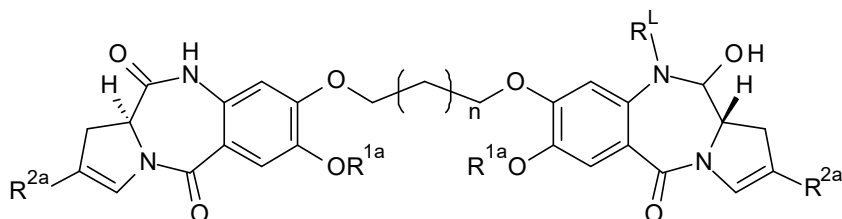
[01862]Em algumas concretizações, prefere-se que tanto R^{26a} quanto R^{26b} sejam H.

[01863]Em outras concretizações, prefere-se que tanto R^{26a} quanto R^{26b} sejam metila.

[01864]Em concretizações adicionais, prefere-se que um dentre R^{26a} e R^{26b}

[01876] Compostos particularmente preferidos do primeiro aspecto da presente invenção podem ser das fórmulas 1a-1 ou 1a-2:





Ia-2

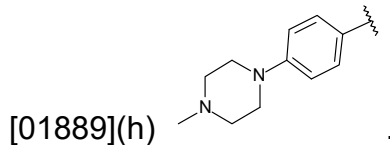
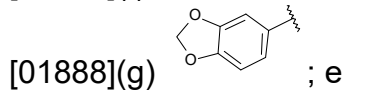
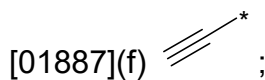
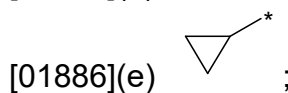
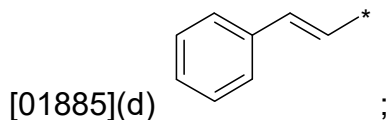
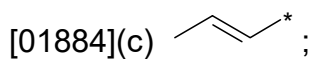
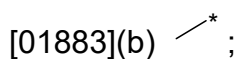
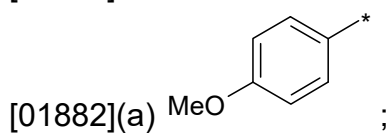
[01877]em que

[01878] R^L é como definido acima;

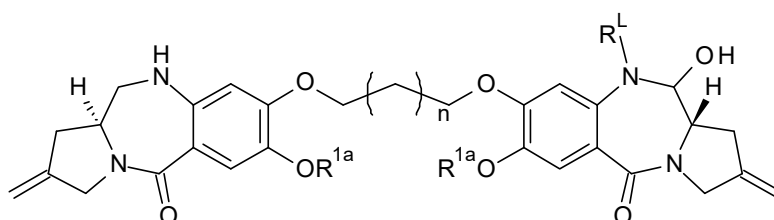
[01879] n é 1 ou 3;

[01880] R^{1a} é metila ou fenila; e

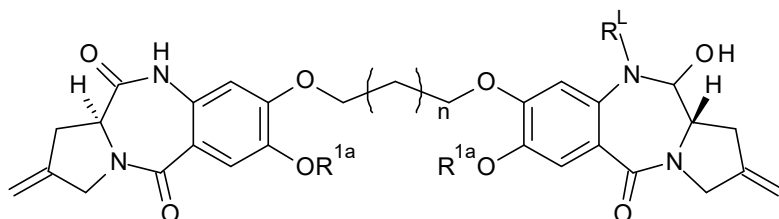
[01881] R^{2a} é selecionado dentre:



[01890]Compostos particularmente preferidos do primeiro aspecto da presente invenção podem ser das fórmulas 1b-1 ou 1b-2:



Ib-1



Ib-2

[01891]onde

[01892] R^L é como definido acima;

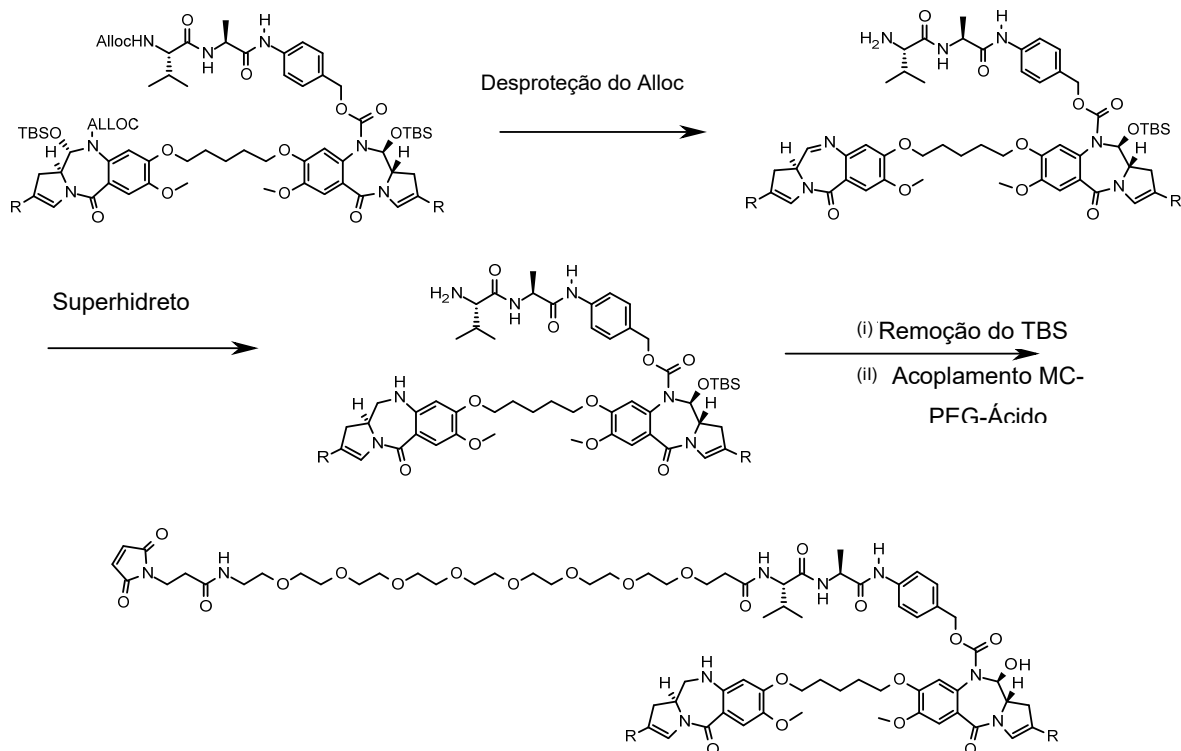
[01893] n é 1 ou 3; e

[01894] R^{1a} é metila ou fenila.

[01895]Esquemas Sintéticos Ilustrativos

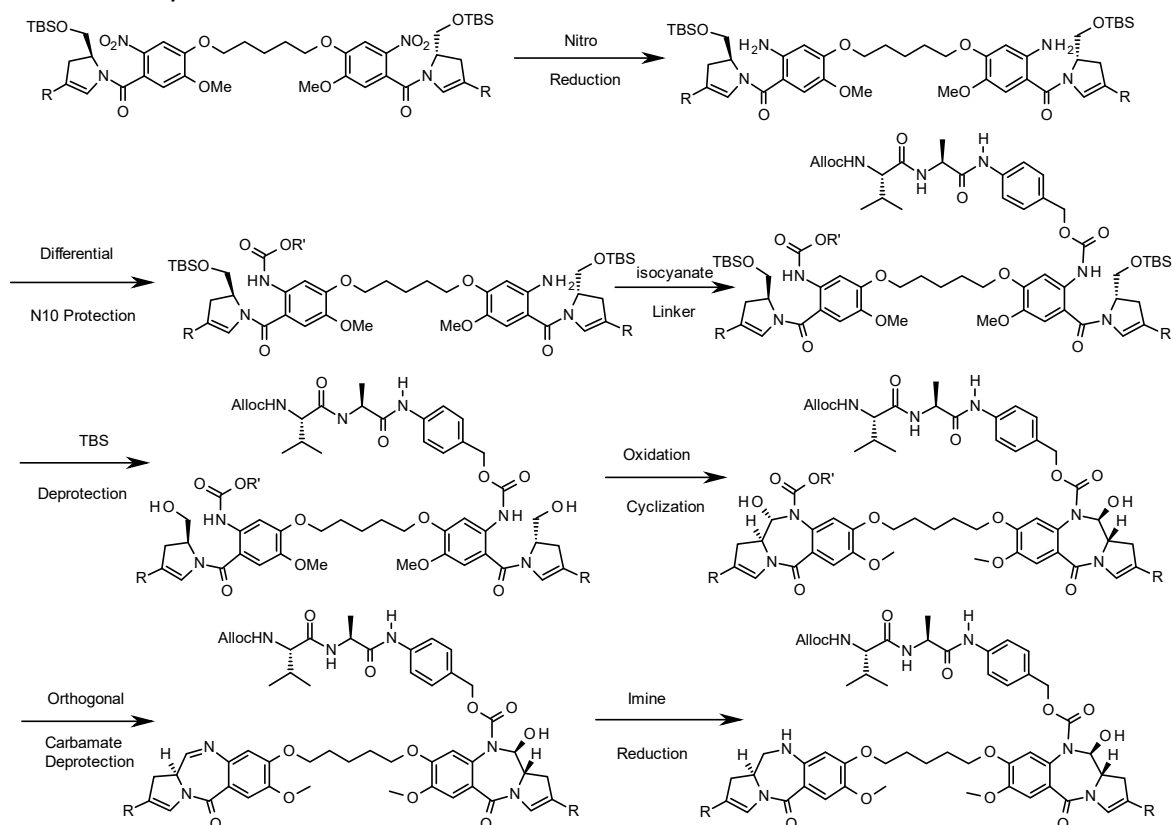
[01896]Os esquemas a seguir ilustram uma maneira de produzir certos compostos da presente invenção, em que certos grupos são ilustrados genericamente como R , R' e R_2 . Os grupos dos quais estes formam uma parte devem ser interpretados de acordo com a revelação da invenção. Nos esquemas em que grupos protetores são descritos explicitamente, estes também podem ser variados dentro do âmbito da presente invenção.

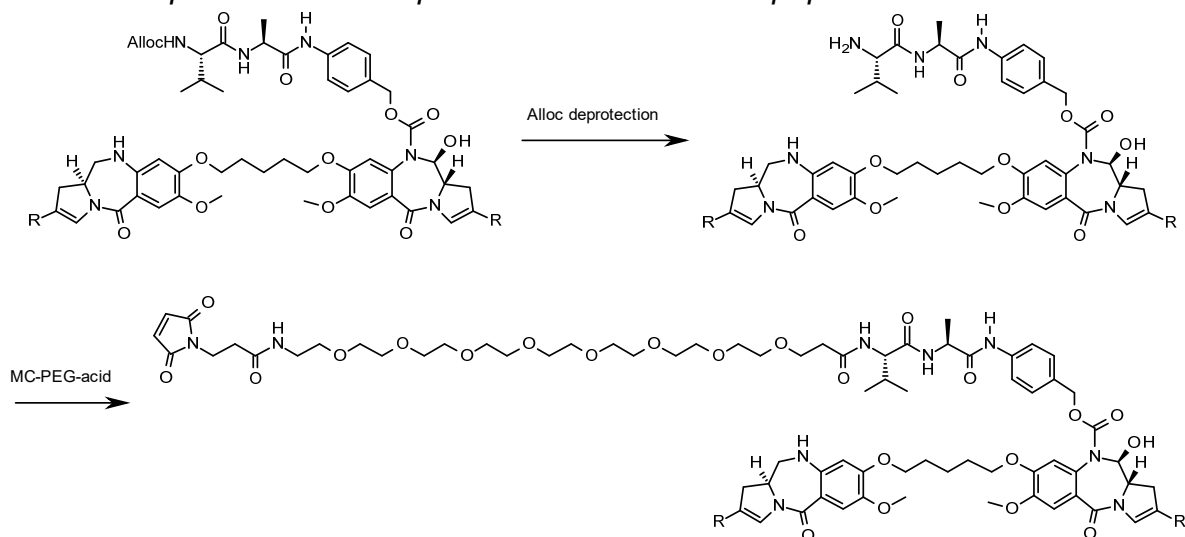
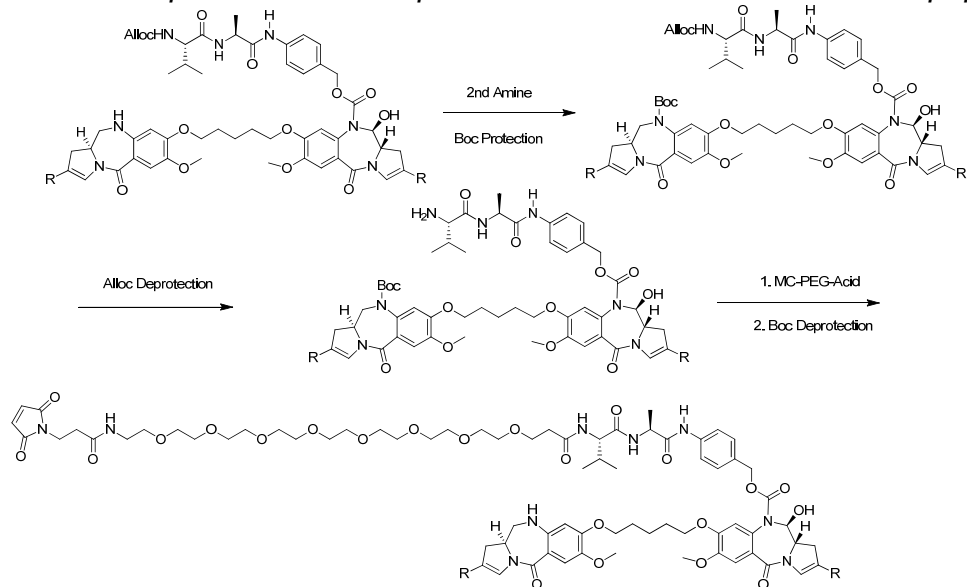
[01897]Esquema 1 – redução na presença da amina peptídica

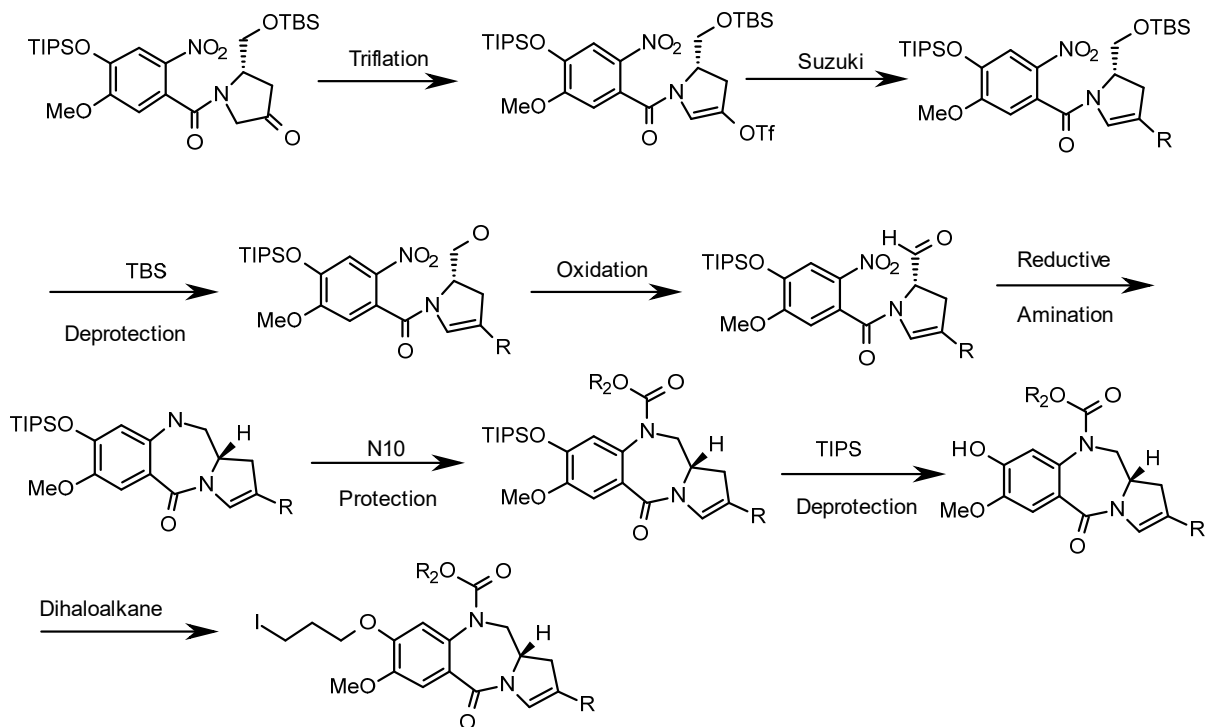


Estratégia linear sintética

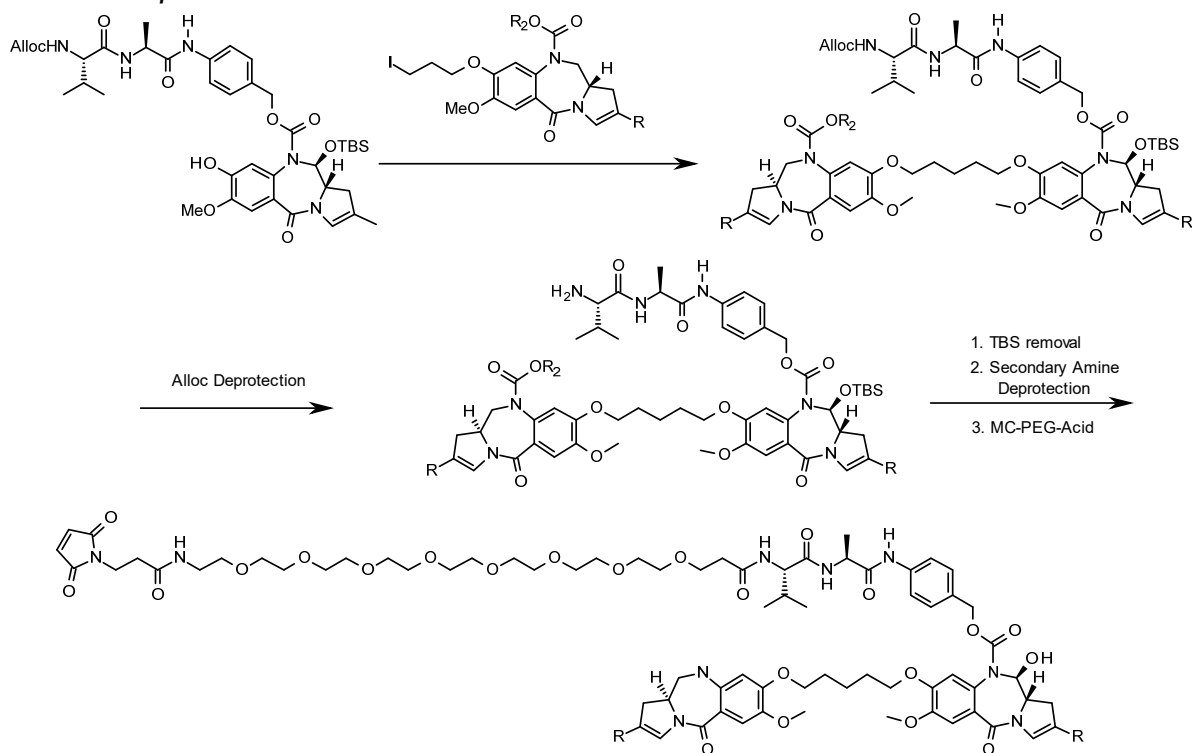
Esquema 2a



Esquema 2a-1 – acoplamento do restante do peptídeo conector**Esquema 2a-2 – acoplamento alternativo do restante do peptídeo conector****Estratégia sintética convergente****Esquema 3a**

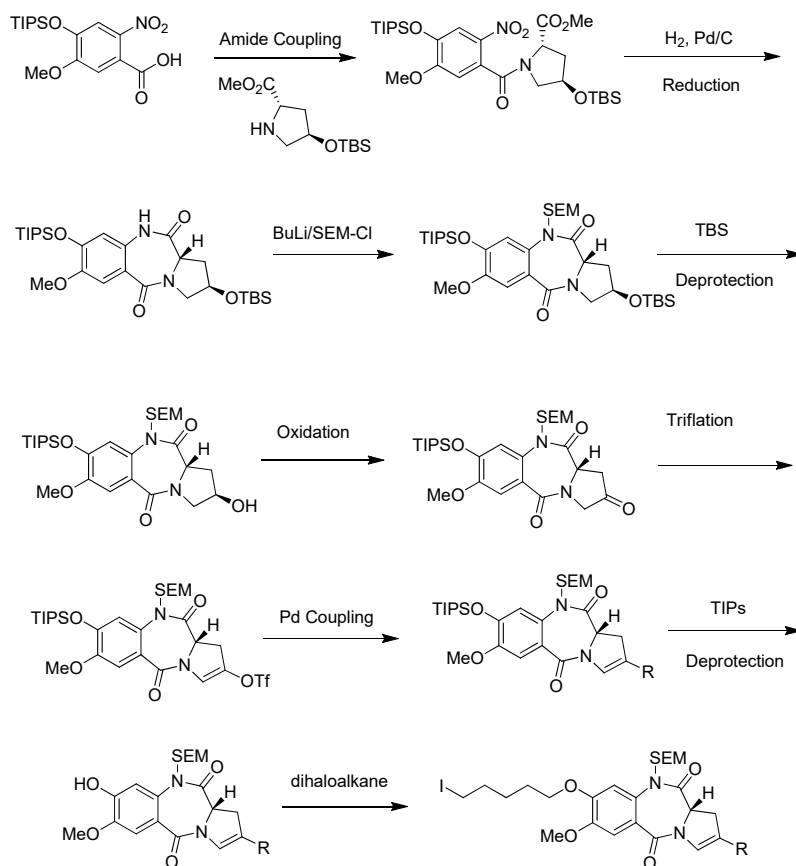


Esquema 3b

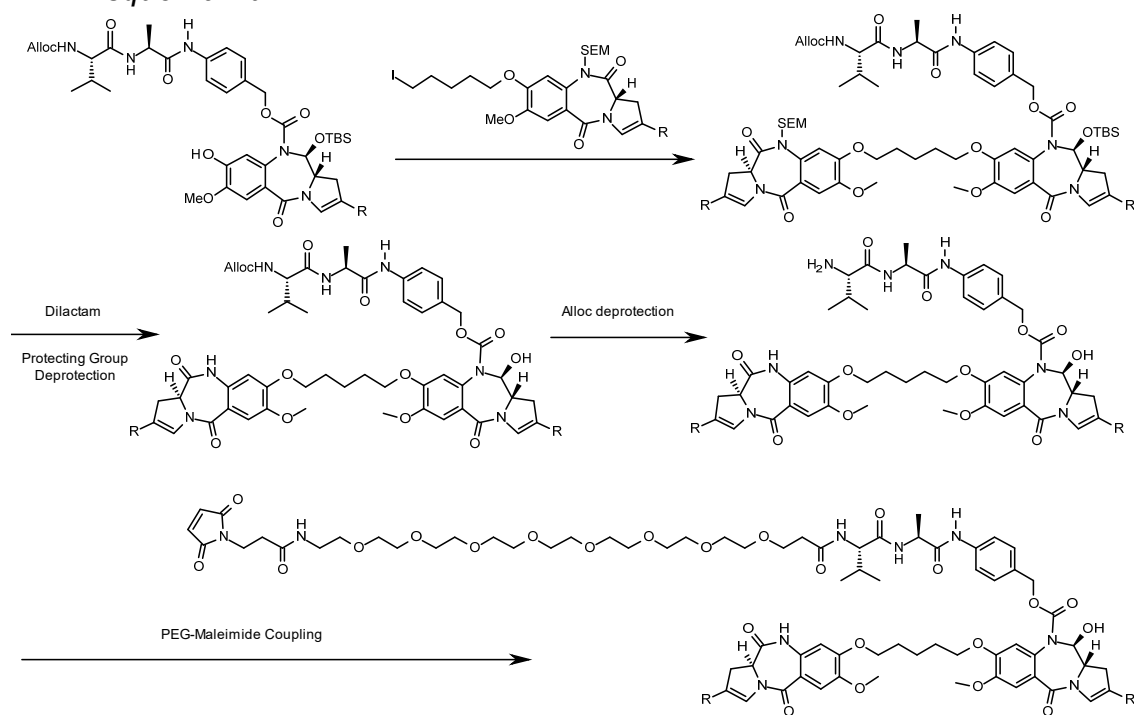


Estratégia sintética dilactâmica

Esquema 4a



Esquema 4b



Abreviações

Acacetil

Acmacetamidometil

Allocaliloxicarbonil

Bocdicarbonato de di-*ter*-butila

t-Buter-butila

Bzlbenzila, onde Bzl-OMe é metoxibenzila e Bzl-Me é metilbenzeno

Cbz or Zbenziloxi-carbonil, onde Z-Cl e Z-Br são cloro- e bromobenzilóxi carbonila, respectivamente

DMFN,N-dimetilformamida

Dnpdinitrofenil

DTTditiotreitol

Fmoc9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonila

impgrupo protetor imina *N*-10: 3-(2-metoxietoxi)propanoato-Val-Ala-PAB MC-OSumaleimidocaproil-O-*N*-succinimida

Mocmetoxicarbonila

MPmaleimidopropanamida

Mtr4-metoxi-2,3,6-trimetilbenzenosulfonila

PABpara-aminobenzyloxycarbonila

PEGetiloneóxi

PNZcarbamato de *p*-nitrobenzila

Psec2-(fenilsulfonil)etoxicarbonila

TBDMSter-butildimetilsilil

TBDPSter-butildifenilsilil

Teoc2-(trimetilsilil)etoxicarbonila

Tostosil

Trocloreto de 2,2,2-triclorotoxicarbonila

Trttritol

Xanxantil

Referências

As referências a seguir são incorporadas por referência em sua totalidade:

EP 0522868
EP 0875569
EP 1295944
EP 1347046
EP 1394274
EP 1394274
EP 1439393
JP 05003790
JP 2004113151
JP 58180487
US 2001/055751
US 2002/034749
US 2002/042366
US 2002/150573
US 2002/193567
US 2003/0228319
US 2003/060612
US 2003/064397
US 2003/065143
US 2003/091580
US 2003/096961
US 2003/105292
US 2003/109676
US 2003/118592
US 2003/119121
US 2003/119122
US 2003/119125
US 2003/119126
US 2003/119128
US 2003/119129
US 2003/119130
US 2003/119131
US 2003/124140
US 2003/124579
US 2003/129192
US 2003/134790-A1
US 2003/143557
US 2003/157089
US 2003/165504
US 2003/185830
US 2003/186372
US 2003/186373
US 2003/194704

US 2003/206918
US 2003/219806
US 2003/224411
US 2003/224454
US 2003/232056
US 2003/232350
US 20030096743
US 20030130189
US 2003096743
US 2003130189
US 2004/0001827
US 2004/005320
US 2004/005538
US 2004/005563
US 2004/005598
US 2004/0101899
US 2004/018553
US 2004/022727
US 2004/044179
US 2004/044180
US 2004/101874
US 2004/197325
US 2004/249130
US 20040018194
US 20040052793
US 20040052793
US 20040121940
US 2005/271615
US 2006/116422
US 4816567
US 5362852
US 5440021
US 5583024
US 5621002
US 5644033
US 5674713
US 5700670
US 5773223
US 5792616
US 5854399
US 5869445
US 5976551
US 6011146
US 6153408
US 6214345
US 6218519
US 6268488
US 6518404
US 6534482
US 6555339
US 6602677
US 6677435

US 6759509
US 6835807
US 7223837
US 7375078
US 7521541
US 7723485
WO 00/012508
WO 00/12507
WO 00/12508
WO 01/16318
WO 01/45746
WO 02/088172
WO 03/026577
WO 03/043583
WO 04/032828
WO 2000/12130
WO 2000/14228
WO 2000/20579
WO 2000/22129
WO 2000/32752
WO 2000/36107
WO 2000/40614
WO 2000/44899
WO 2000/55351
WO 2000/75655
WO 200053216
WO 2001/00244
WO 2001/38490
WO 2001/40269
WO 2001/40309
WO 2001/41787
WO 2001/46232
WO 2001/46261
WO 2001/48204
WO 2001/53463
WO 2001/57188
WO 2001/62794
WO 2001/66689
WO 2001/72830
WO 2001/72962
WO 2001/75177
WO 2001/77172
WO 2001/88133
WO 2001/90304
WO 2001/94641
WO 2001/98351
WO 2002/02587
WO 2002/02624
WO 2002/06317
WO 2002/06339
WO 2002/101075
WO 2002/10187

WO 2002/102235
WO 2002/10382
WO 2002/12341
WO 2002/13847
WO 2002/14503
WO 2002/16413
WO 2002/16429
WO 2002/22153
WO 2002/22636
WO 2002/22660
WO 2002/22808
WO 2002/24909
WO 2002/26822
WO 2002/30268
WO 2002/38766
WO 2002/54940
WO 2002/59377
WO 2002/60317
WO 2002/61087;
WO 2002/64798
WO 2002/71928
WO 2002/72596
WO 2002/78524
WO 2002/81646
WO 2002/83866
WO 2002/86443
WO 2002/88170
WO 2002/89747
WO 2002/92836
WO 2002/94852
WO 2002/98358
WO 2002/99074
WO 2002/99122
WO 2003/000842
WO 2003/002717
WO 2003/003906
WO 2003/003984
WO 2003/004989
WO 2003/008537
WO 2003/009814
WO 2003/014294
WO 2003/016475
WO 2003/016494
WO 2003/018621
WO 2003/022995
WO 2003/023013
WO 2003/024392
WO 2003/025138
WO 2003/025148
WO 2003/025228
WO 2003/026493
WO 2003/029262

WO 2003/029277
WO 2003/029421
WO 2003/034984
WO 2003/035846
WO 2003/042661
WO 2003/045422
WO 2003/048202
WO 2003/054152
WO 2003/055439
WO 2003/055443
WO 2003/062401
WO 2003/062401
WO 2003/072035
WO 2003/072036
WO 2003/077836
WO 2003/081210
WO 2003/083041
WO 2003/083047
WO 2003/083074
WO 2003/087306
WO 2003/087768
WO 2003/088808
WO 2003/089624
WO 2003/089904
WO 2003/093444
WO 2003/097803
WO 2003/101283
WO 2003/101400
WO 2003/104270
WO 2003/104275
WO 2003/105758
WO 2003004529
WO 2003042661
WO 2003104399
WO 2004/000997
WO 2004/001004
WO 2004/009622
WO 2004/011611
WO 2004/015426
WO 2004/016225
WO 2004/020595
WO 2004/022709
WO 2004/022778
WO 2004/027049
WO 2004/031238
WO 2004/032828
WO 2004/032842
WO 2004/040000
WO 2004/043361
WO 2004/043963
WO 2004/044178
WO 2004/045516

WO 2004/045520
WO 2004/045553
WO 2004/046342
WO 2004/047749
WO 2004/048938
WO 2004/053079
WO 2004/063355
WO 2004/063362
WO 2004/063709
WO 2004/065577
WO 2004/074320
WO 2004000221
WO 2004020583
WO 2004042346
WO 2004065576
WO 2005/023814
WO 2005/082023
WO 2005/085251
WO 2006/111759
WO 2007/044515
WO 2007/085930
WO 2009/052249
WO 2010/091150
WO 91/02536
WO 92/07574
WO 92/17497
WO 94/10312
WO 94/28931
WO 9630514
WO 97/07198
WO 97/44452
WO 98/13059
WO 98/37193
WO 98/40403
WO 98/51805
WO 98/51824
WO 99/28468
WO 99/46284
WO 99/58658

Am. J. Hum. Genet. 49 (3):555-565 (1991)

Amiel J., et al Hum. Mol. Genet. 5, 355-357, 1996

Amir et al (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:4494-4499

Amsberry, et al (1990) J. Org. Chem. 55:5867

Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186

Annu. Rev. Neurosci. 21:309-345 (1998)

- Arai H., et al J. Biol. Chem. 268, 3463-3470, 1993
- Arai H., et al Jpn. Circ. J. 56, 1303-1307, 1992
- Arima, et al., J. Antibiotics, 25, 437-444 (1972)
- Attie T., et al, Hum. Mol. Genet. 4, 2407-2409, 1995
- Auricchio A., et al Hum. Mol. Genet. 5:351-354, 1996
- Barel M., et al Mol. Immunol. 35, 1025-1031, 1998
- Barella et al (1995) Biochem. J. 309:773-779
- Barnett T., et al Genomics 3, 59-66, 1988
- Beck et al (1992) J. Mol. Biol. 228:433-441
- Beck et al (1996) J. Mol. Biol. 255:1-13
- Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)
- Biochem. Biophys. Res. Commun. (2000) 275(3):783-788
- Biochem. Biophys. Res. Commun. 255 (2), 283-288 (1999)
- Blood (2002) 100 (9):3068-3076
- Blood 99 (8):2662-2669 (2002)
- Blumberg H., et al Cell 104, 9-19, 2001
- Bose, et al., Tetrahedron, 48, 751-758 (1992)
- Bourgeois C., et al J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 3116-3123, 1997
- Brinster et al (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:836
- Buchman and Berg (1988) Mol. Cell. Biol. 8:4395
- Cancer Res. 61 (15), 5857-5860 (2001)
- Carl et al (1981) J. Med. Chem. 24:479-480
- Carlsson et al (1978) Biochem. J. 173:723-737
- Carter, P. (2006) Nature Reviews Immunology 6:343-357
- Cell 109 (3):397-407 (2002)
- CellTiter Glo Luminescent Cell Viability Assay, Promega Corp. Technical Bulletin TB288
- Chakravarty et al (1983) J. Med. Chem. 26:638-644

- Chan, J. and Watt, V.M., *Oncogene* 6 (6), 1057-1061 (1991)
- Child et al (1999) *J. Biol. Chem.* 274: 24335-24341
- Cho H.-S., et al *Nature* 421, 756-760, 2003
- Ciccodicola, A., et al *EMBO J.* 8(7):1987-1991 (1989)
- Clackson et al (1991) *Nature*, 352:624-628
- Clark H.F., et al *Genome Res.* 13, 2265-2270, 2003
- Corey E, Quinn JE, Buhler KR, et al. LuCap35: a new model of prostate cancer progression to androgen independence. *The Prostate* 2003;55:239-46
- Coussens L., et al *Science* (1985) 230(4730):1132-1139
- Cree et al (1995) *AntiCancer Drugs* 6:398-404
- Crouch et al (1993) *J. Immunol. Meth.* 160:81-88
- Davis et al (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 98(17):9772-9777
- de Groot et al (2001) *J. Org. Chem.* 66:8815-8830
- de Groot et al (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:4490-4494
- Dennis et al. (2002) "Albumin Binding As A General Strategy For Improving The Pharmacokinetics Of Proteins" *J Biol Chem.* 277:35035-35043
- Dobner et al (1992) *Eur. J. Immunol.* 22:2795-2799
- Dornan et al (2009) *Blood* 114(13):2721-2729
- Doronina et al (2006) *Bioconj. Chem.* 17:114-124
- Dubowchik et al. *Bioconjugate Chemistry*, 2002, 13,855-869
- Dubowchik, et al. (1997) *Tetrahedron Letters*, 38:5257-60
- Dumoutier L., et al *J. Immunol.* 167, 3545-3549, 2001
- E. Schröder and K. Lübke, *The Peptides*, volume 1, pp 76-136 (1965) Academic Press
- Ehsani A., et al (1993) *Genomics* 15, 426-429
- Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994
- Elshourbagy N.A., et al *J. Biol. Chem.* 268, 3873-3879, 1993

- Erickson et al (2006) Cancer Res. 66(8):1-8
- Feild, J.A., et al (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 258 (3):578-582
- Fields, G. and Noble, R. (1990) "Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluoroenylmethoxycarbonyl amino acids", Int. J. Peptide Protein Res. 35:161-214
- Fuchs S., et al Mol. Med. 7, 115-124, 2001
- Fujisaku et al (1989) J. Biol. Chem. 264 (4):2118-2125
- Gary S.C., et al Gene 256, 139-147, 2000
- Gaugitsch, H.W., et al (1992) J. Biol. Chem. 267 (16):11267-11273
- Geiser et al "Automation of solid-phase peptide synthesis" in Macromolecular Sequencing and Synthesis, Alan R. Liss, Inc., 1988, pp. 199-218
- Genome Res. 13 (10):2265-2270 (2003)
- Genomics 62 (2):281-284 (1999)
- Geoghegan & Stroh, (1992) Bioconjugate Chem. 3:138-146
- Getz et al (1999) Anal. Biochem. Vol 273:73-80
- Glynne-Jones et al (2001) Int J Cancer. Oct 15; 94(2):178-84
- Gregson et al., Chem. Commun. 1999, 797-798
- Gregson et al., J. Med. Chem. 2001, 44, 1161-1174
- Gu Z., et al Oncogene 19, 1288-1296, 2000
- Ha et al (1992) J. Immunol. 148(5):1526-1531
- Haendler B., et al J. Cardiovasc. Pharmacol. 20, s1-S4, 1992
- Hamann P. (2005) Expert Opin. Ther. Patents 15(9):1087-1103
- Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070
- Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA)
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994
- Hara, et al., J. Antibiotics, 41, 702-704 (1988)
- Hashimoto et al (1994) Immunogenetics 40(4):287-295

- Hay et al. (1999) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237
- Herdwijn, P. et al., *Canadian Journal of Chemistry*. 1982, 60, 2903-7
- Hermanson, G.T. (1996) *Bioconjugate Techniques*; Academic Press: New York, p 234-242
- Hochlowski, et al., *J. Antibiotics*, 40, 145-148 (1987)
- Hofstra R.M.W., et al *Eur. J. Hum. Genet.* 5, 180-185, 1997
- Hofstra R.M.W., et al *Nat. Genet.* 12, 445-447, 1996
- Horie et al (2000) *Genomics* 67:146-152
- Hubert, R.S., et al (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96 (25):14523-14528)
- Hurley and Needham-VanDevanter, *Acc. Chem. Res.*, 19, 230-237 (1986)
- Immunogenetics* 54 (2):87-95 (2002)
- Int. Rev. Cytol.* 196:177-244 (2000)
- Itoh, et al., *J. Antibiotics*, 41, 1281-1284 (1988)
- J. Biol. Chem.* 270 (37):21984-21990 (1995)
- J. Biol. Chem.* 276 (29):27371-27375 (2001)
- J. Biol. Chem.* 277 (22):19665-19672 (2002)
- J. Biol. Chem.* 278 (33):30813-30820 (2003)
- Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001)
- Immuno Biology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York
- Jeffrey et al (2005) *J. Med. Chem.* 48:1344-1358
- Jonsson et al (1989) *Immunogenetics* 29(6):411-413
- Junutula, et al., 2008b *Nature Biotech.*, 26(8):925-932
- Kang, G-D., et al., *Chem. Commun.*, 2003, 1680-1689
- Kasahara et al (1989) *Immunogenetics* 30(1):66-68
- King et al (2002) *Tetrahedron Letters* 43:1987-1990
- Kingsbury et al (1984) *J. Med. Chem.* 27:1447
- Kohler et al (1975) *Nature* 256:495
- Kohn, in *Antibiotics III*. Springer-Verlag, New York, pp. 3-11 (1975).

- Konishi, et al., J. Antibiotics, 37, 200-206 (1984)
- Kovtun et al (2006) Cancer Res. 66(6):3214-3121
- Kuhns J.J., et al J. Biol. Chem. 274, 36422-36427, 1999
- Kuminoto, et al., J. Antibiotics, 33, 665-667 (1980)
- Kurebayashi et al (1999) Brit. Jour. Cancer 79(5-6):707-717
- Lab. Invest. 82 (11):1573-1582 (2002)
- Lambert J. (2005) Current Opin. in Pharmacol. 5:543-549
- Langley and Thurston, J. Org. Chem., 52, 91-97 (1987)
- Larhammar et al (1985) J. Biol. Chem. 260(26):14111-14119
- Law et al (2006) Cancer Res. 66(4):2328-2337
- Le et al (1997) FEBS Lett. 418(1-2):195-199
- Leber, et al., J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993 (1988)
- Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793 (1965)
- Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795 (1965)
- Levenson et al (1997) Cancer Res. 57(15):3071-3078
- Liang et al (2000) Cancer Res. 60:4907-12
- Manfré, F. et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 2060-2065
- Marks et al (1991) J. Mol. Biol., 222:581-597
- McDonagh (2006) Protein Eng. Design & Sel., 19(7): 299-307
- Mendoza et al (2002) Cancer Res. 62:5485-5488
- Miller et al (2003) Jour. of Immunology 170:4854-4861
- Miura et al (1996) Genomics 38(3):299-304
- Miura et al (1998) Blood 92:2815-2822
- Moore M., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84, 9194-9198, 1987
- Morrison et al (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855
- Muller et al (1992) Eur. J. Immunol. 22 (6):1621-1625
- Mungall A.J., et al Nature 425, 805-811, 2003

- Nagase T., et al (2000) DNA Res. 7 (2):143-150
- Nakamuta M., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, 34-39, 1991
- Nakayama et al (2000) Biochem. Biophys. Res. Commun. 277(1):124-127
- Naruse et al (2002) Tissue Antigens 59:512-519
- Nature 395 (6699):288-291 (1998)
- Neuberger and Williams (1988) Nucleic Acids Res. 16:6713
- Novabiochem Catalog 2006/2007
- Ogawa Y., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 248-255, 1991
- Okamoto Y., et al Biol. Chem. 272, 21589-21596, 1997
- Oncogene 10 (5):897-905 (1995)
- Oncogene 14(11):1377-1382 (1997))
- Parrish-Novak J., et al J. Biol. Chem. 277, 47517-47523, 2002
- Payne, G. (2003) Cancer Cell 3:207-212
- Pingault V., et al (2002) Hum. Genet. 111, 198-206
- Pletnev S., et al (2003) Biochemistry 42:12617-12624
- Preud'homme et al (1992) Clin. Exp. Immunol. 90(1):141-146
- Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2003) 100 (7):4126-4131
- Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93 (1):136-140 (1996)
- Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (17):9772-9777 (2001)
- Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26):16899-16903 (2002)
- Proc.Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96 (20):11531-11536 (1999)
- Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, 3rd Edition, 1999, John Wiley & Sons Inc.
- Puffenberger E.G., et al Cell 79, 1257-1266, 1994
- Rao et al (1997) Breast Cancer Res. and Treatment 45:149-158
- Reiter R.E., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 1735-1740, 1998
- Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000

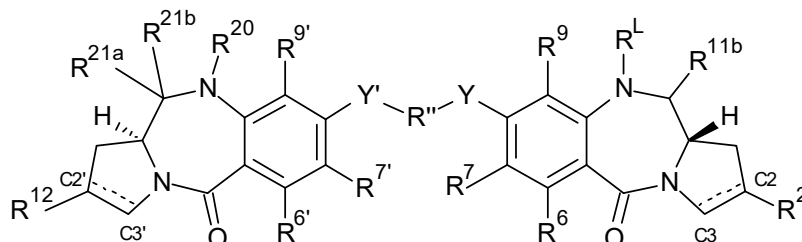
- Rodrigues et al (1995) Chemistry Biology 2:223
- Ross et al (2002) Cancer Res. 62:2546-2553
- S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms
(1984) McGraw-Hill Book Company, New York
- Sakaguchi et al (1988) EMBO J. 7(11):3457-3464
- Sakamoto A., Yanagisawa M., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 656-663, 1991
- Sanderson et al (2005) Clin. Cancer Res. 11:843-852
- Semba K., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82, 6497-6501, 1985
- Servenius et al (1987) J. Biol. Chem. 262:8759-8766
- Shamis et al (2004) J. Am. Chem. Soc. 126:1726-1731
- Sheikh F., et al (2004) J. Immunol. 172, 2006-2010
- Shimizu, et al, J. Antibiotics, 29, 2492-2503 (1982)
- Sinha S.K., et al (1993) J. Immunol. 150, 5311-5320
- Storm et al (1972) J. Amer. Chem. Soc. 94:5815
- Strausberg et al (2002) Proc. Natl. Acad. Sci USA 99:16899-16903
- Sun et al (2002) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12:2213-2215
- Sun et al (2003) Bioorganic & Medicinal Chemistry 11:1761-1768
- Svensson P.J., et al Hum. Genet. 103, 145-148, 1998
- Swiercz J.M., et al J. Cell Biol. 165, 869-880, 2004
- Syrigos and Epenetos (1999) Anticancer Research 19:605-614
- Takeuchi, et al., J. Antibiotics, 29, 93-96 (1976)
- Tawaragi Y., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 150, 89-96, 1988
- ten Dijke, P., et al Science 264 (5155):101-104 (1994)
- Thompson, J.S., et al Science 293 (5537), 2108-2111 (2001) WO 2004/058309
- Thurston, et al., Chem. Brit., 26, 767-772 (1990)
- Thurston, et al., Chem. Rev. 1994, 433-465 (1994)
- Toki et al (2002) J. Org. Chem. 67:1866-1872

- Tonnelle et al (1985) EMBO J. 4(11):2839-2847
- Touchman et al (2000) Genome Res. 10:165-173
- Trail et al (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337
- Tsunakawa, et al., J. Antibiotics, 41, 1366-1373 (1988)
- Tsutsumi M., et al Gene 228, 43-49, 1999
- Uchida et al (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 266:593-602
- Verheij J.B., et al Am. J. Med. Genet. 108, 223-225, 2002
- Von Hoegen et al (1990) J. Immunol. 144(12):4870-4877
- Webster et al (1994) Semin. Cancer Biol. 5:69-76
- Weis J.J., et al J. Exp. Med. 167, 1047-1066, 1988
- Weis J.J., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 83, 5639-5643, 1986
- Wilson et al (1991) J. Exp. Med. 173:137-146
- Wu et al (2005) Nature Biotech. 23(9):1137-1145
- Xie et al (2006) Expert. Opin. Biol. Ther. 6(3):281-291
- Xu, M.J., et al (2001) Biochem. Biophys. Res. Commun. 280 (3):768-775 WO 2004/016225
- Xu, X.Z., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (19):10692-10697 (2001)
- Yamaguchi, N., et al Biol. Chem. 269 (2), 805-808 (1994)
- Yamamoto T., et al Nature 319, 230-234, 1986
- Yu et al (1992) J. Immunol. 148(2) 633-637

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula

I:



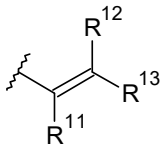
e sais e solvatos do mesmo, em que:

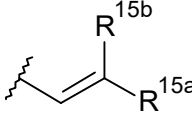
quando existe uma ligação dupla presente entre C2 e C3, R² é selecionado a partir do grupo consistindo em:

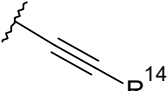
(ia) grupo arila C₅₋₁₀, opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo compreendendo: halo, nitro, ciano, éter, alquila C₁₋₇, heterociclila C₃₋₇ e bis-oxi-alquileno C₁₋₃;

(ib) alquila C₁₋₅ alifática saturada;

(ic) cicloalquila C₃₋₆ saturada;

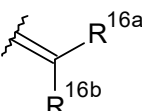
(id) , em que cada um de R¹¹, R¹² e R¹³ é independentemente selecionado a partir de H, alquila C₁₋₃ saturada, alquenila C₂₋₃, alquinila C₂₋₃ e ciclopropila, onde o número total de átomos de carbono no grupo R² não é superior a 5;

(ie) , em que um de R^{15a} e R^{15b} é H e o outro é selecionado a partir de: fenila, cuja fenila é opcionalmente substituída por um grupo selecionado a partir de halo, metila, metóxi, piridil e tiofenila; e

(if) , em que R¹⁴ é selecionado a partir de: H; alquila C₁₋₃ saturada; alquenila C₂₋₃; alquinila C₂₋₃; ciclopropila; fenila, cuja fenila é opcionalmente

substituída por um grupo selecionado a partir de halo, metila, metóxi, piridil e tiofenila;

quando existe uma ligação simples presente entre C2 e C3,

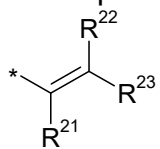
R^2 é , onde R^{16a} e R^{16b} são independentemente selecionados a partir de H, F, alquila C_{1-4} saturada, alquenila C_{2-3} , cujos grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos por um grupo selecionado a partir de alquila C_{1-4} amido e éster alquílico C_{1-4} ; ou, quando um de R^{16a} e R^{16b} é H, o outro é selecionado a partir de nitrilo e um éster alquílico C_{1-4} ;

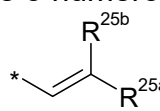
quando existe uma ligação dupla presente entre C2' e C3', R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste em:

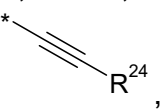
(ia) grupo arila C_{5-10} , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo compreendendo: halo, nitro, ciano, éter, carbóxi, éster, alquila C_{1-7} , heterociclila C_{3-7} e bis-oxi-alquileno C_{1-3} ;

(ib) alquila C_{1-5} alifática saturada;

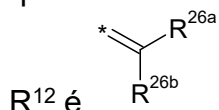
(ic) cicloalquila C_{3-6} saturada;

(id) , em que cada um de R^{21} , R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados a partir de H, alquila C_{1-3} saturada, alquenila C_{2-3} , alquinila C_{2-3} e ciclopropila, onde o número total de átomos de carbono no grupo R^{12} não é superior a 5;

(ie) , em que um de R^{25a} e R^{25b} é H e o outro é selecionado a partir de: fenila, cuja fenila é opcionalmente substituída por um grupo selecionado a partir de halo, metila, metóxi, piridil e tiofenila; e

(if) , onde R^{24} é selecionado a partir de: H; alquila C_{1-3} saturada; alquenila C_{2-3} ; alquinila C_{2-3} ; ciclopropila; fenila, cuja fenila é opcionalmente substituída por um grupo selecionado a partir de halo, metila, metóxi, piridil e tiofenila;

quando existe uma ligação simples presente entre C2' e C3',



, onde R^{26a} e R^{26b} são independentemente selecionados a partir de H, F, alquila C_{1-4} saturada, alquenila C_{2-3} , cujos grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos por um grupo selecionado a partir de alquil C_{1-4} amido e éster alquílico C_{1-4} ; ou, quando um de R^{26a} e R^{26b} é H, o outro é selecionado a partir de nitrilo e um éster alquílico C_{1-4} ;

R^6 e R^9 são selecionados independentemente a partir de H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR' , nitro, Me_3Sn e halo;

em que R e R' são selecionados independentemente a partir dos grupos alquila C_{1-12} , heterociclila C_{3-20} e arila C_{5-20} opcionalmente substituídos;

R^7 é selecionado a partir de H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, $NHRR'$, nitro, Me_3Sn e halo;

R'' é um grupo alquilenos C_{3-12} , cuja cadeia pode ser interrompida por um ou mais heteroátomos, por exemplo, O, S, NR^{N2} (onde R^{N2} é H ou alquila C_{1-4}), e/ou anéis aromáticos, por exemplo, benzeno ou piridina;

Y e Y' são selecionados a partir de O, S ou NH;

R^6 , R^7 e R^9 são selecionados a partir dos mesmos grupos que R^6 , R^7 e R^9 , respectivamente;

R^{20} é H ou Me e R^{21a} e R^{21b} são ambos H;

R^L é um ligante para conexão a um agente de ligação celular;

R^{11b} é selecionado a partir de OH, OR^A , onde R^A é alquila C_{1-4} e SO_zM , onde z é 2 ou 3 e M é um cátion monovalente farmacologicamente aceitável.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^7 é um grupo alquilóxi C_{1-4} .

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Y é O, e R'' é alquilenos C_{3-7} .

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3,

CARACTERIZADO pelo fato de que R^6 e R^9 são H.

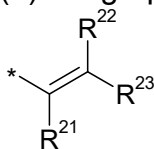
5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que existe uma ligação dupla entre $C2'$ e $C3'$, e R^{12} é:

(a) grupo arila C_{5-7} , o qual pode suportar um a três grupos substituintes selecionados a partir de metóxi, etóxi, flúor, cloro, ciano, bis-oxi-metileno, metil-piperazinil, morfolino e metil-tiofenil; ou

(b) metila, etila ou propila; ou

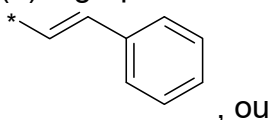
(c) ciclopropila;

(d) um grupo de fórmula:



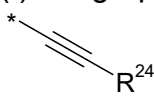
, em que o número total de átomos de carbono no grupo R^{12} não é maior que 4; ou

(e) o grupo:



, ou

(f) um grupo de fórmula:



, em que R^{24} é selecionado a partir de H e metila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que existe uma ligação simples entre $C2'$ e $C3'$, e R^{12}

é e:

(a) R^{26a} e R^{26b} são ambos H; ou

(b) R^{26a} e R^{26b} são ambos metila; ou

(c) um de R^{26a} e R^{26b} é H, e o outro é selecionado a partir de alquila C_{1-4} saturada, alquenila C_{2-3} , cujos grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos.

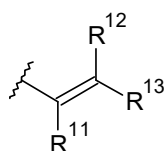
7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que existe uma dupla ligação entre C2 e C3, e R² é:

(a) grupo arila C₅₋₇, o qual pode suportar um ou três grupos substituintes selecionados a partir de metóxi, etóxi, flúor, cloro, ciano, bis-oxi-metileno, metil-piperazínil, morfolino e metil-tiofenil; ou

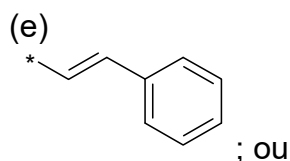
(b) metila, etila ou propila; ou

(c) ciclopropila; ou

(d) um grupo de fórmula:



, em que o número total de átomos de carbono no grupo R² é não mais que 4; ou



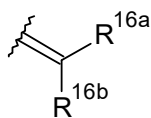
; ou

(f)

The diagram shows an alkyne group (-C≡C-R¹⁴) where the terminal carbon of the triple bond is replaced by a wavy line.

, em que R¹⁴ é selecionado a partir de H e metila.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que existe uma ligação simples entre C2 e C3, R² é



e:

(a) R^{16a} e R^{16b} são ambos H; ou

(b) R^{16a} e R^{16b} são ambos metila; ou

(c) um de R^{16a} e R^{16b} é H, e o outro é selecionado a partir de alquila C₁₋₄ saturado, alquenila C₂₋₃, cujos grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituintes.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R²⁰ é H.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{11b} é OH.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{11b} é OR^A .

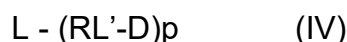
12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{11b} é SO_zM .

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que M é Na^+ e z é 3.

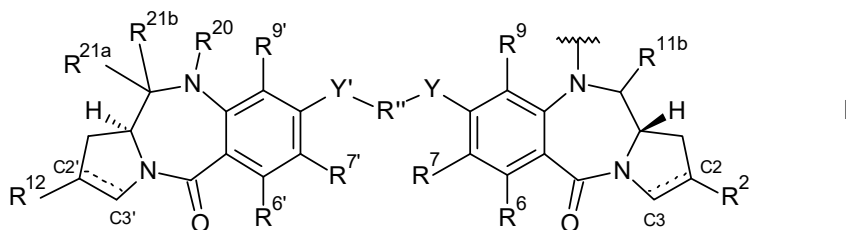
14. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa.

15. Conjugado **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um composto de fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ligado a um agente de direcionamento.

16. Conjugado **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela fórmula IV:

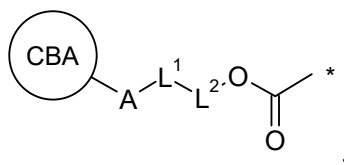


ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, o subscrito p na fórmula IV é um número inteiro de 1 a 20, em que L é uma unidade ligante, $R^{L'}$ é uma unidade de ligação e D é de fórmula II:



onde a linha ondulada indica o ponto de ligação de $R^{L'}$, e os grupos restantes são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13.

17. Conjugado, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $L-R^L$ é um grupo:



onde o asterisco indica o ponto de ligação à posição N10, CBA é um agente de ligação celular, L^1 é um ligante clivável que compreende um dipeptídeo e o grupo $-X_1-X_2-$ no dipeptídeo, $-NH-X_1-X_2-CO-$, é selecionado a partir de:

-Phe-Lys-,

-Val-Ala-,

-Val-Lys-,

-Ala-Lys-,

-Val-Cit-,

-Phe-Cit-,

-Leu-Cit-,

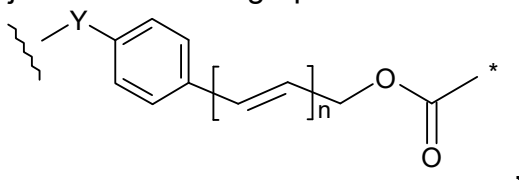
-Ile-Cit-,

-Phe-Arg-,

-Trp-Cit-,

A é um grupo de conexão que liga L^1 ao agente de ligação celular, L^2 é uma ligação covalente ou junto com $-OC(=O)-$ formam um ligante auto-imolativo.

18. Conjugado, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $C(=O)O$ e L^2 juntos formam o grupo:

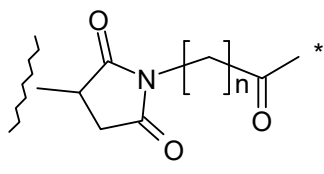


onde o asterisco indica o ponto de ligação à posição N10, a linha ondulada indica o ponto de ligação ao ligante L^1 , Y é NH, O, $C(=O)NH$ ou $C(=O)O$, e n é 0 a 3.

19. Conjugado, de acordo com a reivindicação 17 ou 18, **CARACTERIZADO**

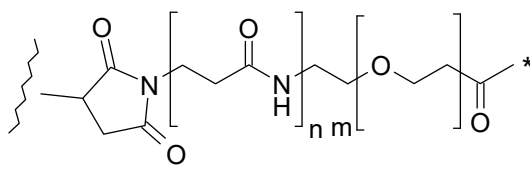
pelo fato de que A é:

(i)



onde o asterisco indica o ponto de ligação a L^1 , a linha ondulada indica o ponto de ligação ao agente de ligação celular, e n é 0 a 6; ou

(ii)

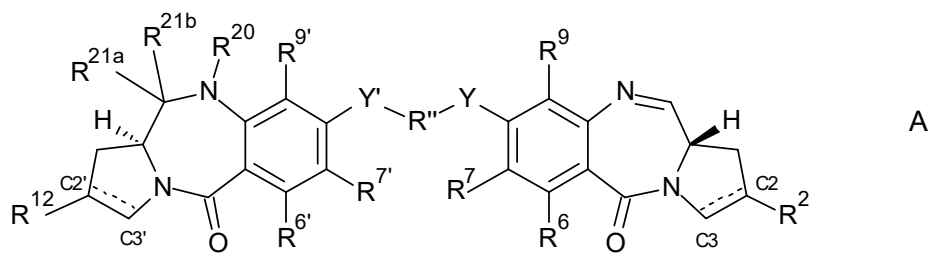


onde o asterisco indica o ponto de ligação a L^1 , a linha ondulada indica o ponto de ligação ao agente de ligação celular, n é 0 ou 1, e m é 0 a 30.

20. Conjugado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente de ligação celular de R^{10} é um anticorpo ou um fragmento ativo do mesmo.

21. Conjugado, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de anticorpo é um anticorpo ou fragmento de anticorpo para um antígeno associado ao tumor.

22. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula A:



e sais e solvatos do mesmo, onde todos os substituintes são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 13.