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

(21) BR 112021012233-8 A2

(22) Data do Depósito: 20/12/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 08/09/2021

(54) Título: ANÁLOGOS DE RIFAMICINA E CONJUGADOS DE ANTICORPO-FÁRMACO DOS MESMOS

(51) Int. Cl.: A61P 31/06; C07D 498/18; C07K 16/12.

(30) Prioridade Unionista: 08/05/2019 US 62/844,860; 21/12/2018 US 62/783,506.

(71) Depositante(es): REGENERON PHARMACEUTICALS, INC..

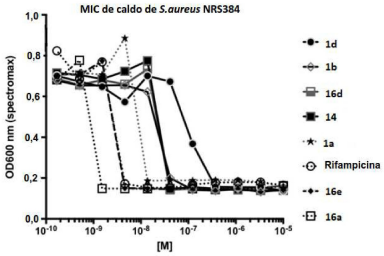
(72) Inventor(es): THOMAS NITTOLI; SEUNGYONG SEAN CHOI; MRINMOY SAHA.

(86) Pedido PCT: PCT US2019067914 de 20/12/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/132483 de 25/06/2020

(85) Data da Fase Nacional: 21/06/2021

(57) Resumo: ANÁLOGOS DE RIFAMICINA E CONJUGADOS DE ANTICORPO-FÁRMACO DOS MESMOS. A revelação se refere a compostos de análogo de rifamicina, intermediários e precursores dos mesmos, e composições farmacêuticas com capacidade para inibir o crescimento bacteriano (por exemplo, S. aureus crescimento) e tratar infecções bacterianas (por exemplo, infecções por S. aureus). A revelação se refere adicionalmente a conjugados de anticorpo-fármaco de compostos de análogo de rifamicina e anticorpos, por exemplo, anticorpos específicos para alvos relacionados à doença infecciosa, como receptor de glicoproteína de membrana (MSR1), ácidos teicoicos de parede (WTA) ou Proteína A, e métodos de uso dos mesmos para inibir o crescimento bacteriano e tratar infecções bacterianas.



"ANÁLOGOS DE RIFAMICINA E CONJUGADOS DE ANTICORPO-FÁRMACO DOS MESMOS"

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica prioridade dos Pedidos Provisórios sob o nº de Série US 62/783.506, depositado em 21 de dezembro de 2018, e US 62/844.860, depositado em 8 de maio de 2019, cujos conteúdos são incorporados ao presente documento a título de referência em suas totalidades.

CAMPO DA REVELAÇÃO

[0002] A presente revelação se refere a compostos de análogo de rifamicina e composições farmacêuticas com capacidade para inibir o crescimento bacteriano e tratar infecções bacterianas, bem como conjugados de anticorpo-fármaco de compostos de análogo de rifamicina e anticorpos, por exemplo, anticorpos específicos para alvos relacionados à doença infecciosa, e métodos de uso dos mesmos.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

[0003] O presente pedido contém uma listagem de sequências que foi enviada eletronicamente em formato ASCII e que é incorporada no presente documento por referência na sua totalidade. A dita cópia ASCII, criada em 19 de dezembro de 2019, é denominada 250298_000145_SL.TXT e tem 409.310 bites de tamanho.

ANTECEDENTES DA REVELAÇÃO

[0004] *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é uma bactéria em formato redondo e Gram positiva que é um membro do Firmicutes, e é um membro comum da microbiota do corpo, frequentemente encontrado no trato respiratório superior e na pele. A mesma é frequentemente positiva para redução de

catalase e nitrato e é um organismo anaeróbico facultativo que pode crescer sem a necessidade de oxigênio. Embora *S. aureus* frequentemente atue como um organismo comensal da microbiota humana, esse também pode se tornar um patógeno oportunista, sendo uma causa comum de infecções da pele incluindo abcessos, infecções respiratórias, como sinusite e intoxicação alimentar. As cepas patogênicas frequentemente promovem infecções produzindo fatores de virulência, como toxinas de proteína potentes, e uma expressão de uma proteína de superfície celular que se liga a e inativa anticorpos.

[0005] Estima-se que 20 % a 30 % da população humana seja portadora a longo prazo de *S. aureus*, que pode ser encontrada como parte da flora da pele normal, nas narinas, e como um habitante normal do trato reprodutor inferior de mulheres. *S. aureus* pode causar uma faixa de doenças, desde infecções por pele menores, como as espinhas, impetigo, bolhas, celulite, foliculite, carbúnculos, síndrome da pele escaldada e abscessos, a doenças fatais, como pneumonia, meningite, osteomielite, endocardite, síndrome do choque tóxico, bacteremia e sepse. Essa ainda é uma das cinco causas mais comuns de infecções hospitalares e é frequentemente a causa de infecções por ferida após cirurgia. Todos os anos, cerca de 500.000 pacientes em hospitais dos Estados Unidos contraem uma infecção estafilocócica, principalmente por *S. aureus*. Até 50.000 mortes todos os anos nos EUA são ligadas às infecções por *S. aureus*. Schlecht LM et al, 2015, *Microbiology*, **161**, *1*, 168-181. Apesar de muitas pesquisas e desenvolvimento, nenhuma vacina para *S. aureus* foi aprovada até o momento.

[0006] Inicialmente, o tratamento de escolha para

infecção por *S. aureus* foi penicilina. A resistência ao antibiótico em *S. aureus* foi incomum quando a penicilina foi primeiramente introduzida em 1943. Em 1950, 40 % de isolados de *S. aureus* hospitalares foram resistentes à penicilina; em 1960, isso cresceu para 80 %. Chambers HF, 2001, *Emerging Infectious Diseases*, **7**, *2*, 178-82. Hoje em dia, *S. aureus* se tornou resistente a muitos antibióticos comumente usados.

[0007] O surgimento de cepas resistentes ao antibiótico de *S. aureus*, como *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) é um problema mundial em medicina clínica. As cepas MRSA são mais frequentemente encontradas associadas a instituições, como hospitais, mas têm se tornado crescentemente predominantes em infecções comunitárias. MRSA é uma dentre uma variedade de cepas altamente temidas de *S. aureus* que se tornaram resistentes à maior parte de antibióticos β-lactama. As infecções por MRSA tanto em configuração hospitalar quanto comunitária são comumente tratadas com antibióticos não β-lactama, como clindamicina (uma lincosamina) e co-trimoxazol (também frequentemente conhecido como trimetoprima/sulfametoxazol). A resistência a esses antibióticos também resultou no uso de novos antibióticos anti-Gram positivos de amplo espectro, como linezolida, devido a sua disponibilidade como um fármaco oral. O tratamento de primeira linha para infecções invasivas graves devido à MRSA é atualmente antibióticos glicopeptídicos (vancomicina e teicoplanina). Uma variedade de problemas com esses antibióticos ocorre, como a necessidade por administração intravenosa (nenhuma preparação oral está disponível), toxicidade e a necessidade de monitorar os níveis de fármaco regularmente por testes

sanguíneos. Adicionalmente, antibióticos glicopeptídicos não penetram muito bem em tecidos infectados (isso é um problema particular com infecções do cérebro e meninges e em endocardite). Desse modo, há uma forte necessidade não satisfeita por tratamentos com antibióticos inovadores para *S. aureus* em geral, e em abordar infecções por *S. aureus* intracelulares em particular.

[0008] As rifamicinas, uma subclasse da família de antibiótico ansamicina, é um grupo de antibióticos que são sintetizados naturalmente por uma bactéria *Amycolatopsis rifamycinaica* ou artificialmente. As rifamicinas são particularmente eficazes contra micobactérias, e são, portanto, usadas para tratar tuberculose, lepra e infecções por complexo *mycobacterium avium* (MAC). O grupo rifamicina inclui os fármacos de rifamicina "clássicos", bem como os análogos de rifamicina rifampicina (ou rifampina), rifabutina, rifapentina, rifalazila e rifaximina. Rifamicina SV, vendida sob o nome comercial Aemcolo, é aprovada pelo FDA para o tratamento de diarreia do viajante nas mesmas circunstâncias.

[0009] Os antibióticos de classe Rifamicina inibem RNA polimerase bacteriana (RNAP) e têm atividade potente contra *S. aureus*. A monoterapia com essa classe de antibióticos, no entanto, pode resultar em seleção de uma população resistente durante o tratamento. Portanto, os antibióticos de rifamicina podem ser usados em combinação com antibióticos de primeira linha para aprimorar os resultados, comumente em infecções que envolvem próteses ou dispositivos estranhos.

[0010] O receptor sequestrante de macrófago 1 (MSR1) é um receptor de reconhecimento padrão de glicoproteína de

transmembrana do tipo II trimérico de passagem simples que media a captação de uma série de ligantes negativamente carregados/polianiônicos, incluindo lipoproteínas de baixa densidade (LDL) modificadas (Krieger, M. 1994. *Annu. Rev. Biochem.* 63:601-637; Platt, N. e S. Gordon. 2001. *J Clin Invest.* 108(5):649-654) e produtos finais de glicação avançada de albumina sérica bovina (AGE-BSA) (Smedsrød *et al.* 1997. *Biochem J.* 322(Pt 2):567-573.) Os receptores MSR1 foram implicados em diversos processos fisiológicos e patológicos associados ao macrófago, incluindo aterosclerose, doença de Alzheimer e defesa de hospedeiro.

[0011] A expressão de MSR1 foi originalmente considerada como específica de macrófago. No entanto, foi recentemente demonstrado que está presente em classes diferentes de células dendríticas (Herber *et al.* 2010. *Nat. Med*. 16(8): 880-886). Além disso, MSR1 parece ser expresso em células endoteliais e células de músculo liso. Esse é internalizado por meio de fossos revestidos na superfície celular e libera seu ligante em pH ácido antes de ser reciclado de volta para a superfície celular do aparelho trans-Golgi (Doi *et al.* 1994. *Journal of Biological Chemistry;* Mori, T. 1994. *Lab Invest.*). Esse promove a conversão de macrófagos derivados de monócito em células de espuma, que é uma etapa crítica para progressão de aterosclerose.

[0012] *S. aureus* é uma bactéria intracelular facultativa que pode sobreviver à fagocitose por macrófagos e outros tipos de células (Horn *et al.* 2018. Int. J. Med. Microbiol. 308(6): 607-624; Jubrail *et al.* 2016. Cell Microbiol. 18(1): 80-96; Mitchell *et al.* 2016. Microbiol. Spectr. 4(3)). O imageamento intravital demonstrou que os macrófagos podem

servir como um reservatório em que *S. aureus* se replica e, então, semeia outros órgãos durante a infecção (Surewaard *et al.* 2016. J. Exp. Med. 213(7): 1141-51). A maior parte dos antibióticos não penetra muito bem nas células, incluindo macrófagos, indicando que o reservatório de *S. aureus* intracelular pode evitar o tratamento com antibióticos de padrão de cuidados (Lehar *et al.* 2015. Nature. 527(7578): 323-8). No entanto, a formulação lipossomal de vancomicina aumentou a penetração do antibiótico em macrófagos e reduziu a carga em órgão de *S. aureus* mais eficazmente que a vancomicina de padrão de cuidados (Surewaard *et al.* 2016. J. Exp. Med. 213(7): 1141-51). Em conjunto, esses dados indicam que a entrega de um antibiótico a macrófagos pode ser um método eficaz para eliminar o reservatório de *S. aureus* intracelular.

[0013] Os ácidos teicoicos são moléculas ricas em fosfato encontradas em muitas proteínas de ligação a glicano na parede celular da maior parte das bactérias Gram positivas, incluindo *S. aureus*. Os ácidos teicoicos, bem como muitas outras glicoproteínas, formam uma camada espessa de múltiplas bainhas de peptidoglicano em torno das bactérias que não apenas estabilizam a membrana celular, mas também fornecem muitos sítios para outras moléculas se fixarem. Os ácidos teicoicos de parede (“WTA”) são um tipo de ácidos teicoicos que são covalentemente fixados ao peptidoglicano e se estendem ao longo e além da parede celular. WTA pode ser considerado como 60 % do total de massa de parede celular em proteínas de ligação a glicano. Como resultado, o mesmo apresenta um antígeno de superfície celular altamente expressado para bactérias Gram positivas, incluindo *S.*

aureus.

[0014] *S. aureus* também expressa uma variedade de antígenos determinantes de superfície, incluindo a Proteína A de *S. aureus* (SpA) e a poli-N-aceitilglicosamina de polissacarídeo (PNAG), proteínas determinantes de superfície reguladas por ferro IsdA, IsdB, IsdC, IsdE e IsdH, as proteínas de fator de aglutinação ClfA e ClfB, polissacarídeo capsular tipo (CP) 5 e CP8, as proteínas de repetição de serina-ácido aspártico SdrC, SdrD e SdrE, proteínas de ligação à fibronectina A e B (FnBpA, FnBpB), Cna (proteína de ligação a colágeno), e SasG (proteína G de superfície de *S. Aureus*). Esses antígenos de superfície desempenham um papel na colonização de tecido hospedeiro, evasão da resposta imunológica de hospedeiro e ajuste bacteriano.

[0015] O desenvolvimento de ADCs que compreende análogos de rifamicina, desse modo, permitiria a entrega específica de alvo de análogos de rifamicina dentro de células de macrófago, ou união dos análogos de rifamicina na superfície das bactérias. Adicionalmente, tais ADCs podem fornecer atividade aprimorada contra, por exemplo, alvos bacterianos resistentes, biodisponibilidade aprimorada e janela terapêutica aprimorada. Portanto, há uma necessidade contínua de tratamentos eficazes de bactérias resistentes a antibiótico usando conjugados de anticorpo-fármaco de análogos de rifamicina.

[0016] Desse modo, há uma necessidade não satisfeita forte de desenvolver análogos eficazes de rifamicina a fim de combater o problema de crescimento de bactérias resistentes a antibiótico, incluindo cepas de *S. aureus* resistentes a antibiótico. Os anticorpos MSR1 podem fornecer

um meio para alvejamento específico de moléculas terapêuticas, como análogos de rifamicina para minimizar efeitos colaterais indesejados que surgem da administração sistêmica de tais compostos, bem como assistir com a internalização desses compostos em células de macrófago. Alternativamente, a conjugação para anticorpos que alvejam um antígeno de superfície celular (por exemplo, WTA, Proteína A) pode aprimorar os efeitos terapêuticos dos análogos de rifamicina.

[0017] A discussão anteriormente mencionada é apresenta unicamente para fornecer um entendimento melhor da natureza dos problemas que confrontam a técnica e não deve ser interpretada de qualquer forma como um reconhecimento quanto à técnica anterior nem deve a citação de qualquer referência no presente documento ser interpretada como um reconhecimento de que tal referência constitui a “técnica anterior” para o presente pedido.

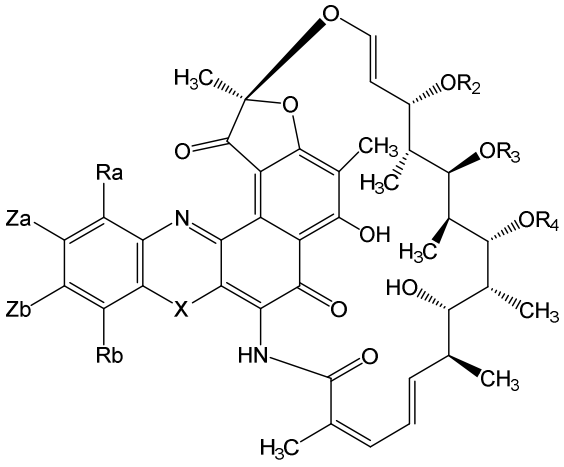
SUMÁRIO DA REVELAÇÃO

[0018] Como discutido no presente documento, há uma forte necessidade de desenvolver tratamentos eficazes para infecções bacterianas em geral e infecções por *S. aureus*, em particular. A presente revelação aborda essas e outras necessidades de fornecer compostos de análogo de rifamicina inovadores, intermediários e precursores dos mesmos, conjugados de anticorpo-fármaco, composições farmacêuticas e métodos de tratamento com base em tais compostos e composições farmacêuticas.

[0019] Vários aspectos e modalidades não limitantes são descritos abaixo.

[0020] Em um aspecto, a presente revelação fornece um

composto análogo de rifamicina, intermediário ou precursor do mesmo que tem a estrutura da fórmula (A):



(A)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

Za e Zb são independentemente selecionados a partir de um hidrogênio, -Cl, -Br, $-OR_1$ e $-R_N$; com a condição de que pelo menos um dentre Za ou Zb não seja um hidrogênio; em que:

R_1 é selecionado a partir de um hidrogênio, R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, $-NO_2$, $-NO_3$, -O-NO, $-N_3$, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$,

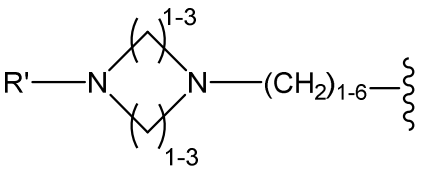
$-N(R^*)_3^+$, $-N(R^*)$-OH, $-O-N(R^*)_2$, $-N(R^*)$-O-R*, -CN, -NC, $-(C=O)$-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$,

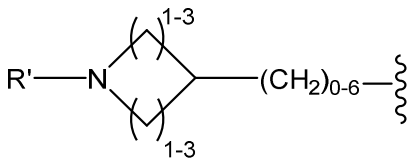
$-(C=O)$-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-N(R^*)_2$,

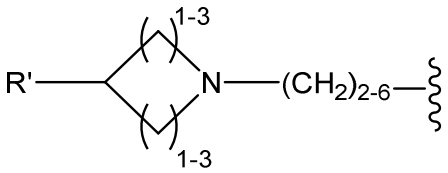
-(C=O)-NHNH$_2$, -O-(C=O)-NHNH$_2$, -(C=S)-NH$_2$, -(C=S)-N(R*)$_2$, -N(R*)-CHO,

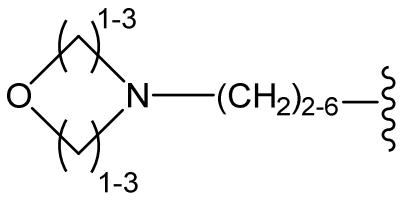
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO$_2$R*, -SO$_2$-N(R*)$_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -Si(R*)$_3$, -CF$_3$, -O-CF$_3$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R$_1$ não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R$_1$ não é hidrogênio;

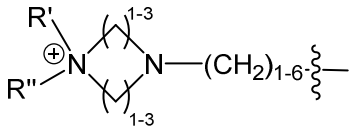
R$_N$ é selecionado a partir de:

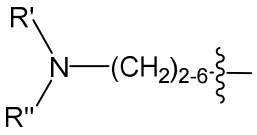


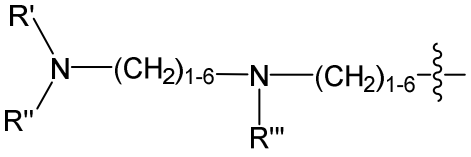
,


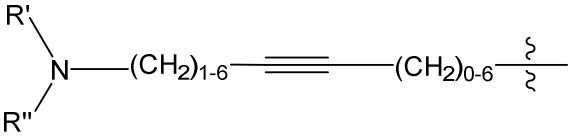
,


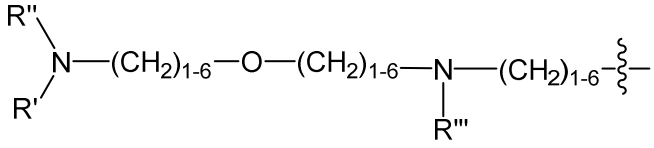
,


,


,


,


,


e


; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados

a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_6 alifático, e um grupo de proteção selecionado a partir de Fluorenilmetiloxicarbonila (FMOC) e *terc*-Butiloxicarbonila (BOC), ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, e

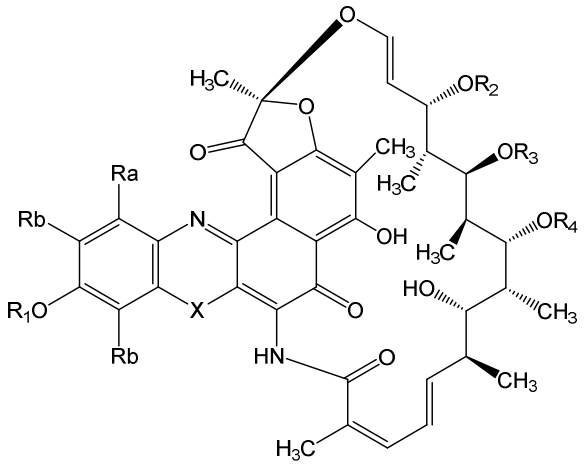
-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0021] Em um aspecto, a presente revelação fornece um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (I):



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de R_N, um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$,

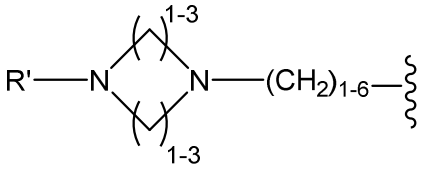
-$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$,

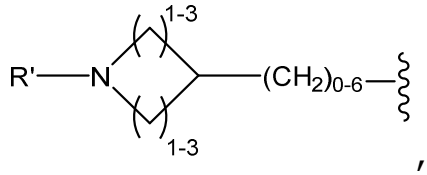
-(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO,

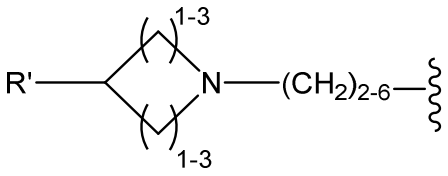
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e

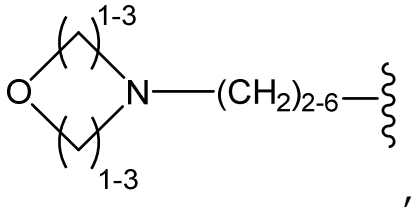
combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

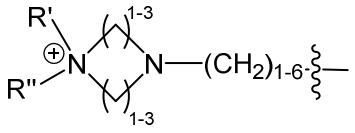
R_N é selecionado a partir de:

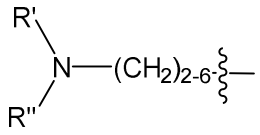


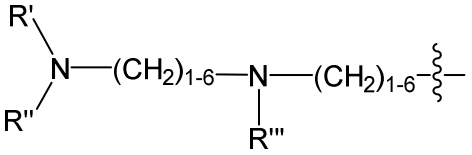
,


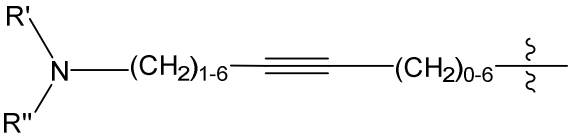
,


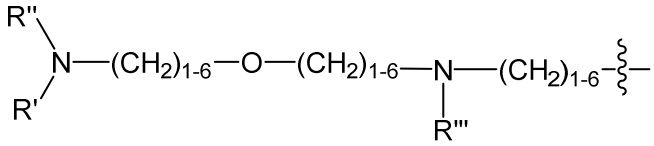
,


,


,


,


,


e


; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma

policíclica alifática;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, ou

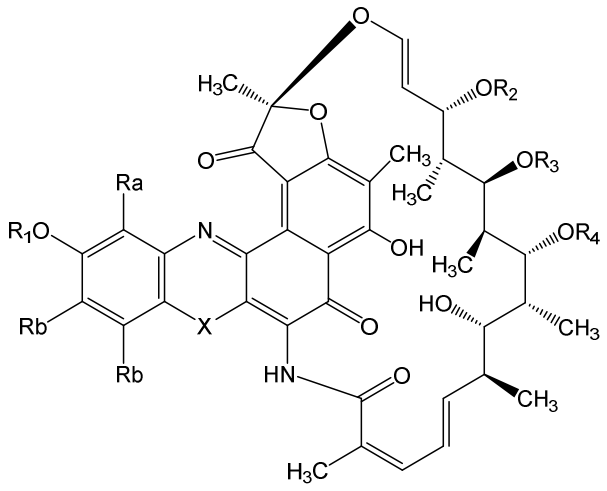
-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$,

-(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*; e R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0022] Em um aspecto, a presente revelação fornece um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (I’):



(I')

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

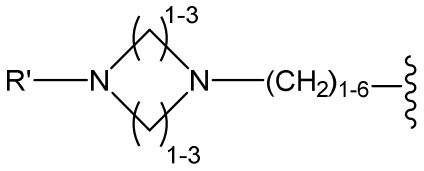
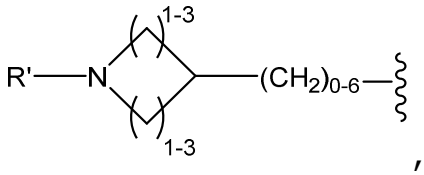
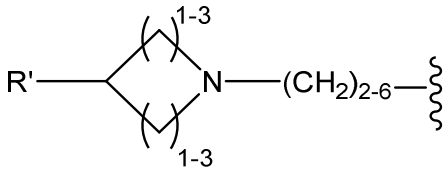
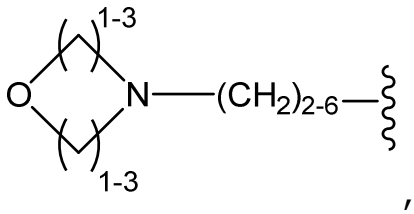
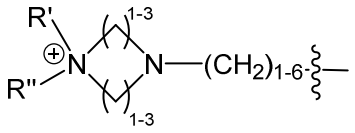
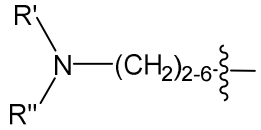
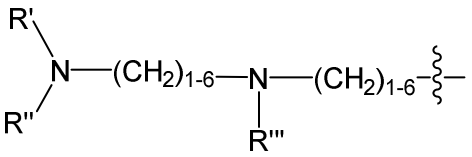
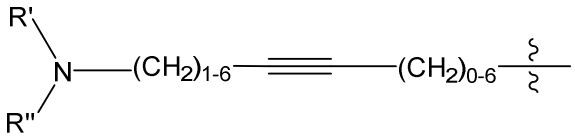
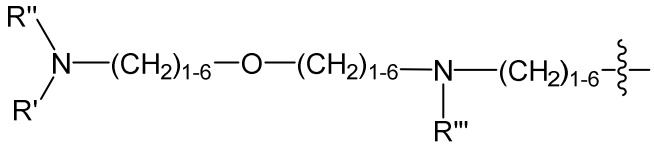
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de R_N, um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$,

-$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2,

-(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

R_N é selecionado a partir de:


,

,

,

,

,

,

,

e

; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, ou

-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8

heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$,

$-(C=O)-R^*$, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-(C=O)-R^*$, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*; e R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0023] Em uma modalidade de um composto das fórmulas (A), (I), ou (I’), X é -O-, R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_3 alifático, R_2 é um grupo metila, R_3 é Ac ($-(C=O)-CH_3$), R_4 é um hidrogênio, e R_a é um hidrogênio.

[0024] Em uma modalidade de um composto das fórmulas (A), (I), ou (I’), X é -O-, R_1 é um grupo benzila, R_2 é um grupo metila, R_3 é Ac ($-(C=O)-CH_3$), R_4 é um hidrogênio; R_a é um hidrogênio e R_b é hidrogênio.

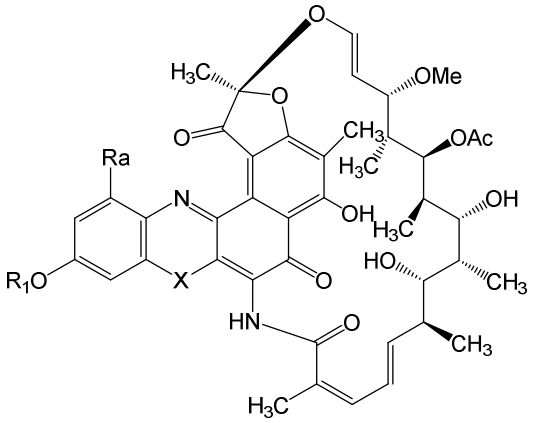
[0025] Em uma modalidade de um composto das fórmulas (A),

(I), ou (I’), X é -O-, R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_8 alifático que compreende 1-8 heteroátomos selecionados a partir de O e N, R_2 é um grupo metila, R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3), R_4 é um hidrogênio; R_a é um hidrogênio e R_b é hidrogênio.

[0026] Em uma modalidade de um composto das fórmulas (A), (I), ou (I’), X é -O-; R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_8 alifático substituído com um ou mais dentre -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$; R* é hidrogênio ou um hidrocarboneto C_1-C_3 alifático; R_2 é um grupo metila; R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3); R_4 é um hidrogênio; R_a é um hidrogênio e R_b é hidrogênio.

[0027] Em uma modalidade de um composto das fórmulas (A), (I), ou (I’), X é -NCH_3-, R_1 é -OH, R_2 é um grupo metila, R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3), R_4 é um hidrogênio, R_a é um hidrogênio e R_b é hidrogênio.

[0028] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (II):



(II)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -Cl e -OR*;

R_1 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um

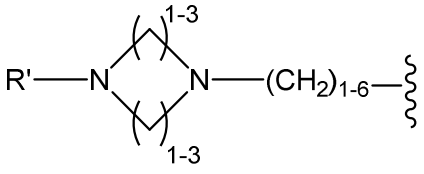
hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$,

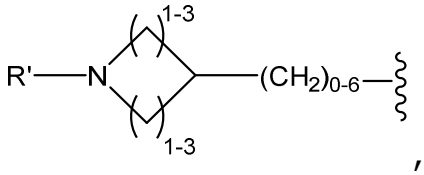
-$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$,

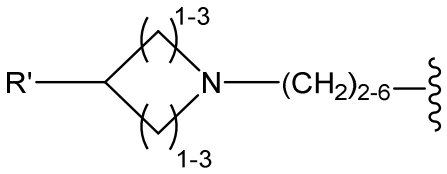
-(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO,

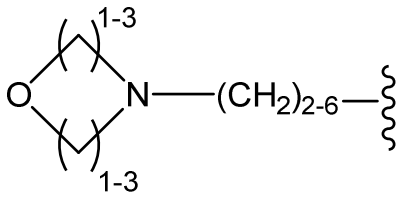
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não é um grupo n-butila;

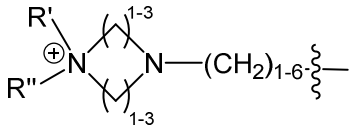
R_N é selecionado a partir de:

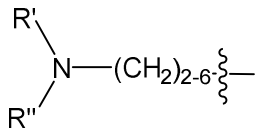


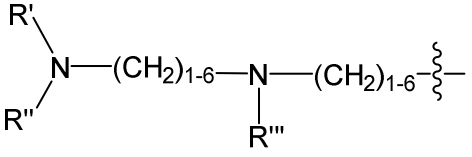
,


,


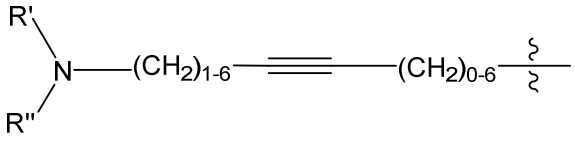
,


,


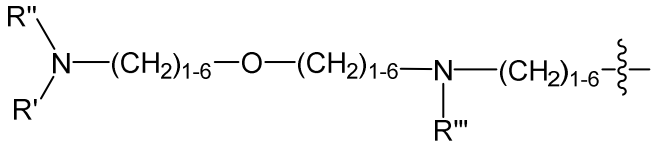
,


,


,



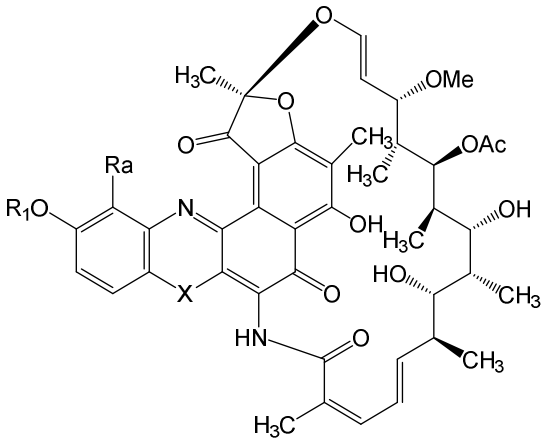
e



; em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0029] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (II'):



(II')

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

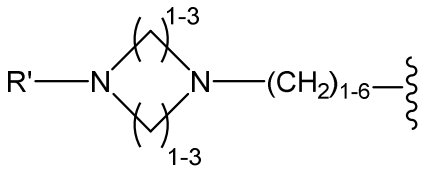
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

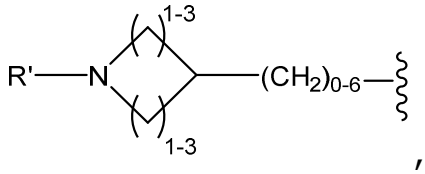
R_1 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$,

-$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2,

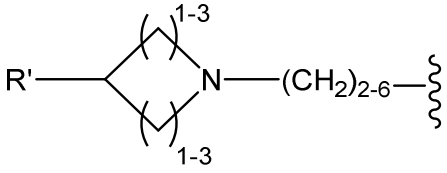
-(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não é um grupo n-butila; R_N é selecionado a partir de:



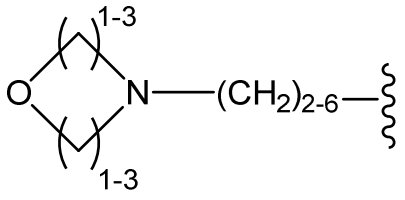
,



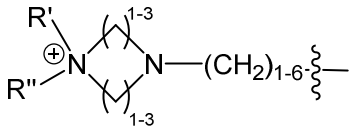
,



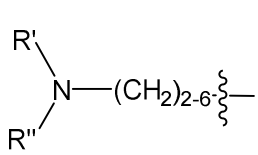
,



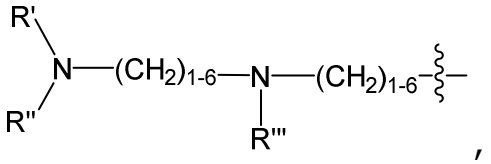
,



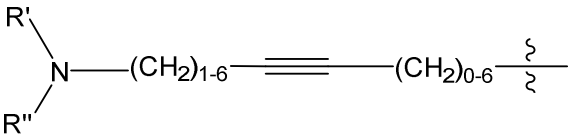
,



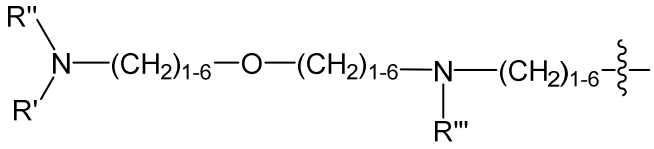
,



,



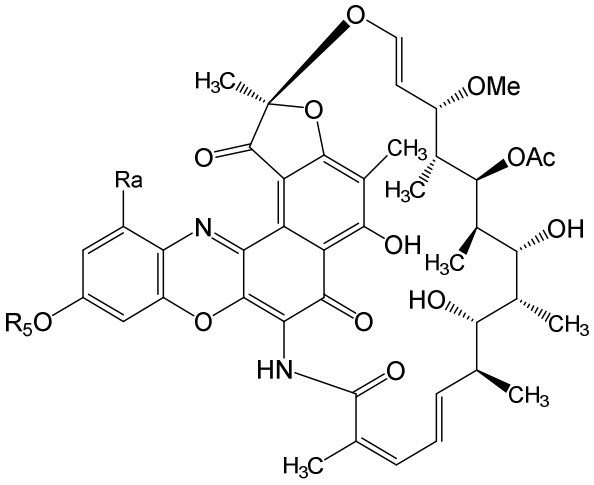
e



; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0030] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (III):



(III)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

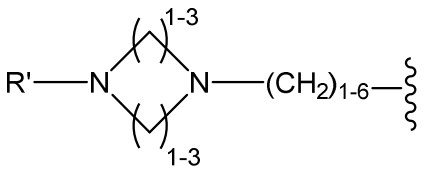
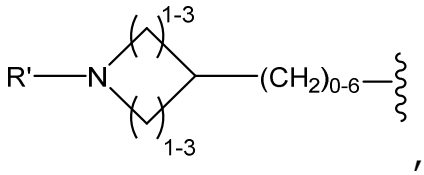
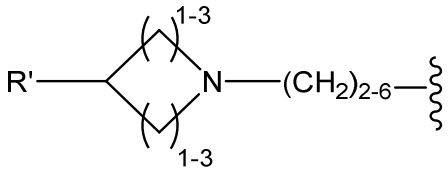
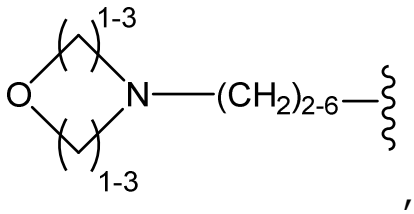
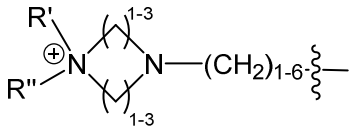
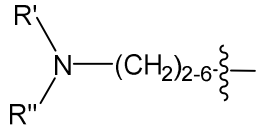
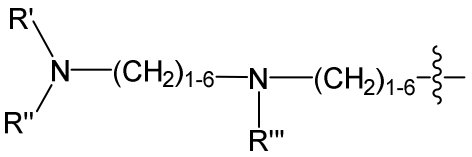
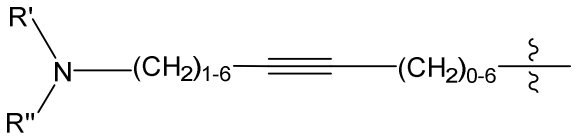
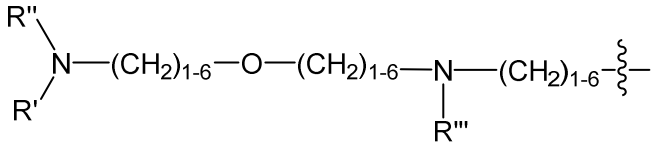
R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

R_5 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_5 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl,

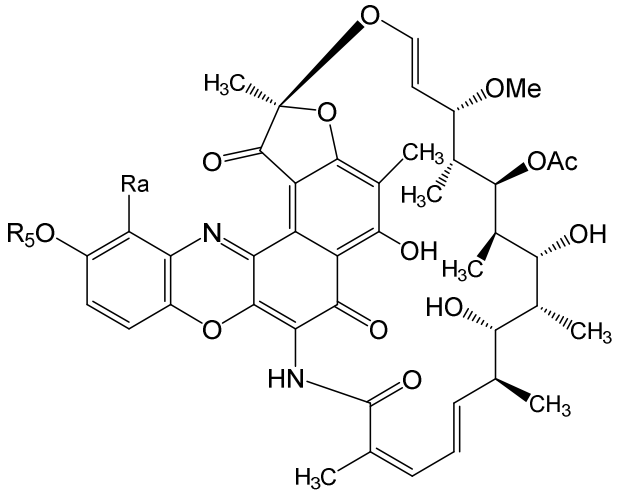
-Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, $-N(R^*)-(C=O)-R^*$, $-(C=O)-R^*$, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_5 não é um grupo n-butila;

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos; e

R_N é selecionado a partir de:


,

,

,

,

,

,

,

e

; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática.

[0031] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (III'):



(III')

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

R_5 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_5 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl,

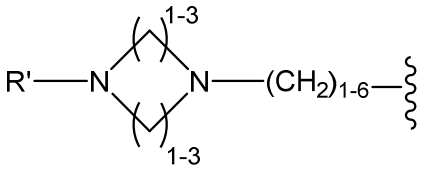
-Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-(C=O)-R*, -(C=O)-R*, -CHO,

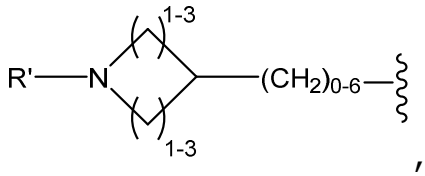
$-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_5 não é um grupo n-butila;

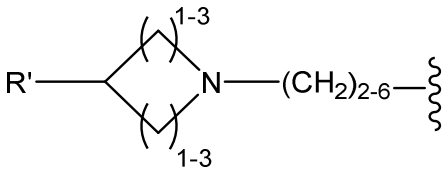
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados

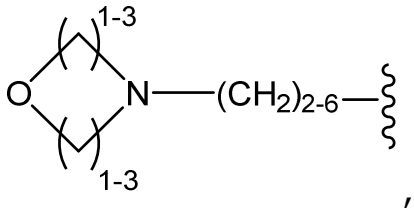
a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos; e

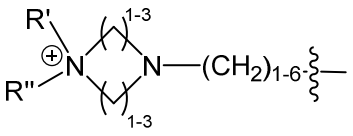
R_N é selecionado a partir de:

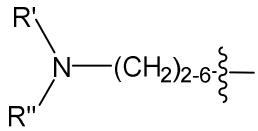


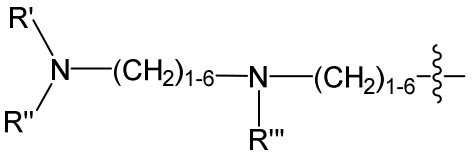
,


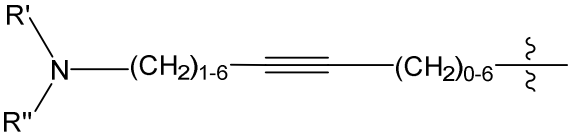
,


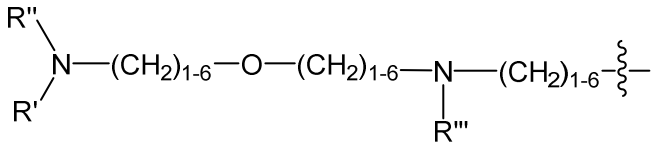
,


,


,


,


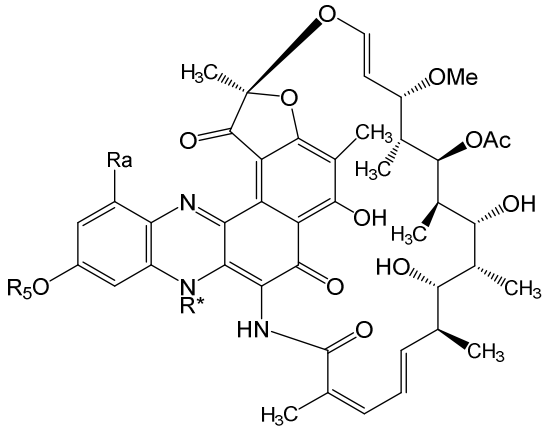
,


e


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática.

[0032] Em uma modalidade, os compostos de análogo de

rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (IV):



(IV)

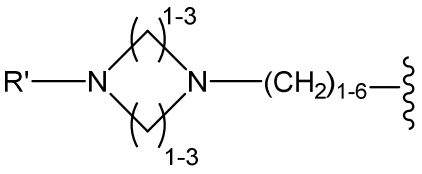
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

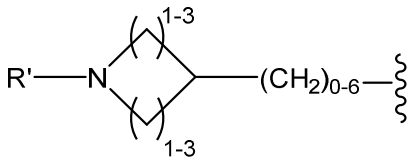
R_5 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_5 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$,

-N(R*)-(C=O)-R*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e combinações dos mesmos;

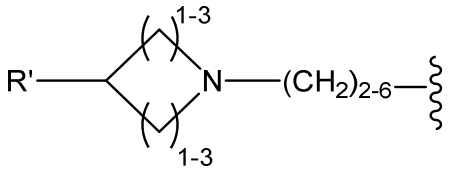
R_N é selecionado a partir de:

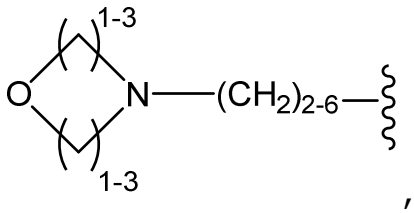


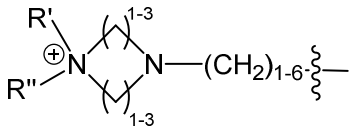
,

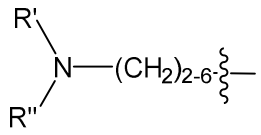


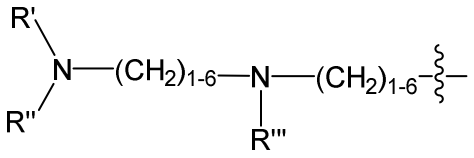
,

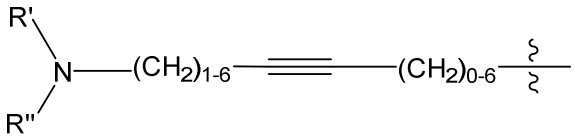


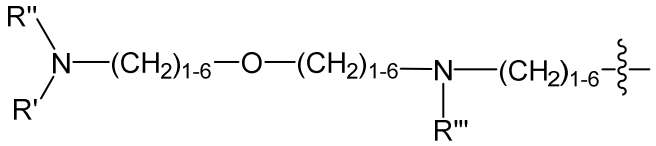
,


,


,


,


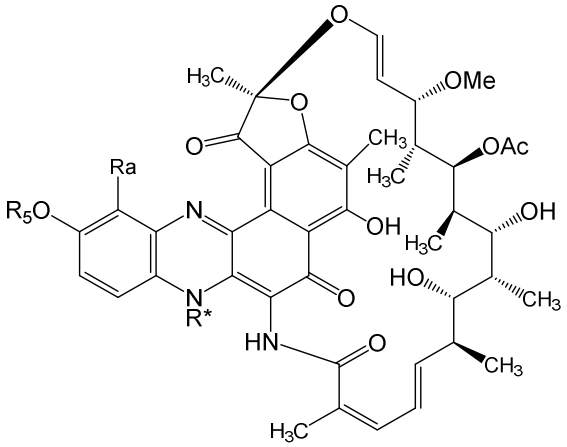
,


e


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0033] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (IV'):



(IV')

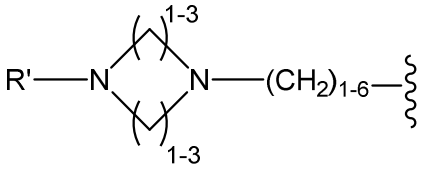
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

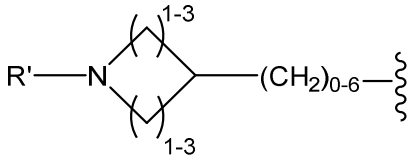
R_5 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_5 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-(C=O)-R*,

-(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e combinações dos mesmos;

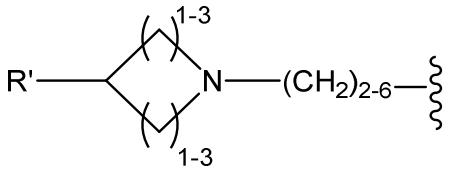
R_N é selecionado a partir de:

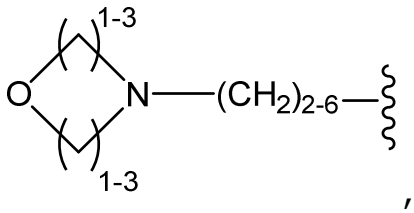


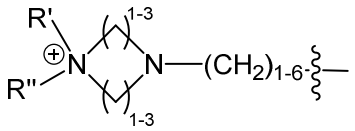
,

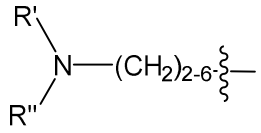


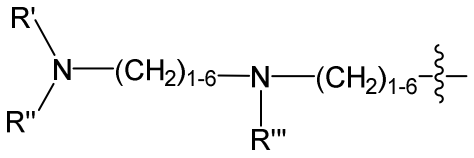
,

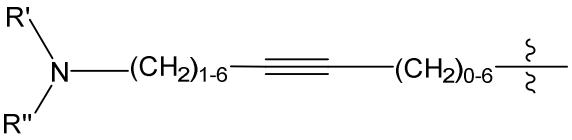


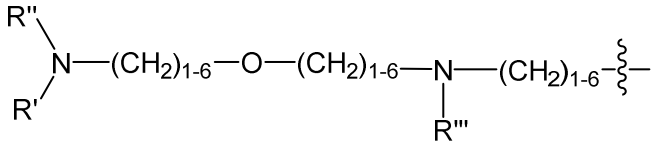
,


,


,


,


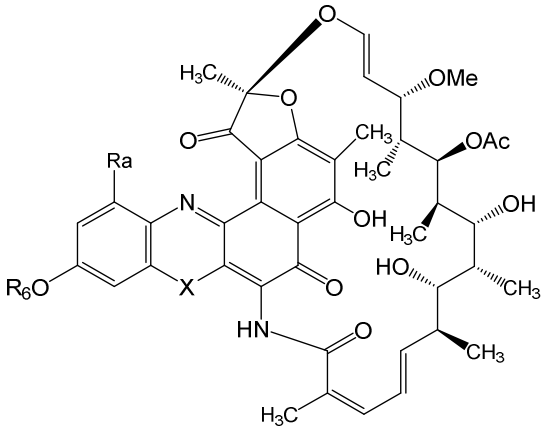
,


e


; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0034] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (V):



(V)

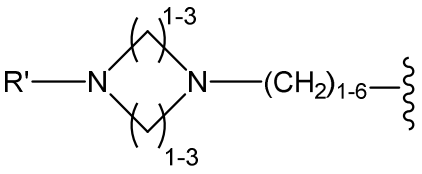
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

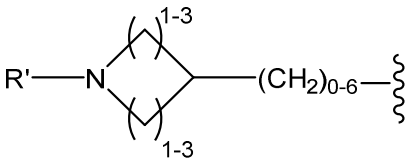
R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

R_6 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_6 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-(C=O)-R*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_6 não é um grupo n-butila;

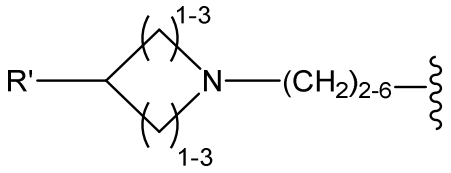
R_N é selecionado a partir de:

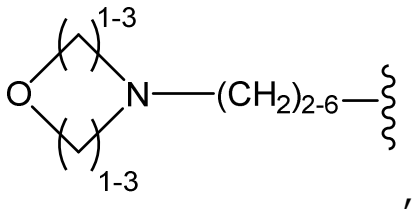


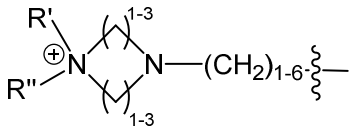
,

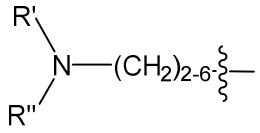


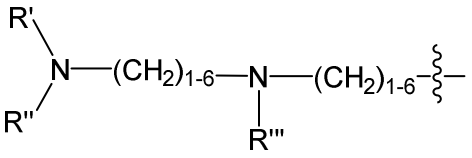
,

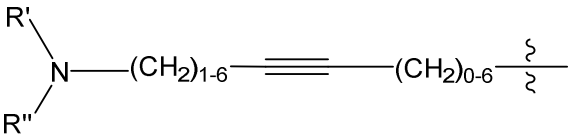


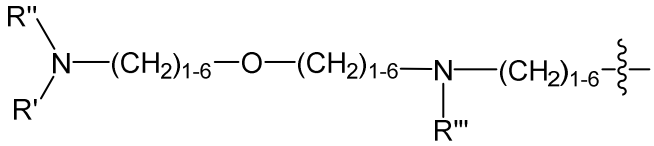
,


,


,


,


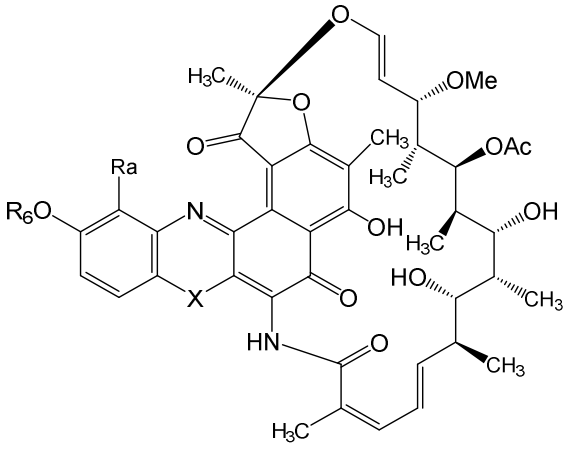
,


e


; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0035] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (V'):



(V')

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

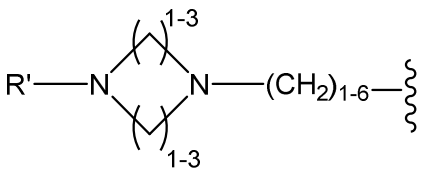
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

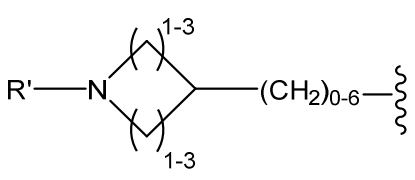
R_6 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_6 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -OH, -OR*,

$-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-(C=O)-R*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_6 não é um grupo n-butila;

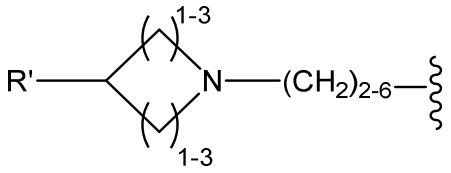
R_N é selecionado a partir de:

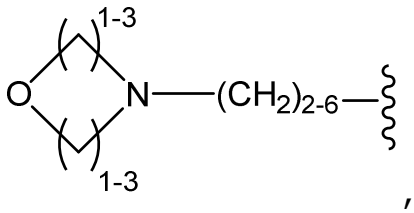


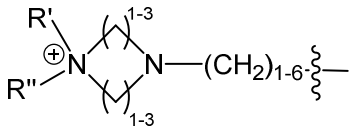
,

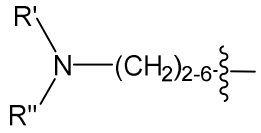


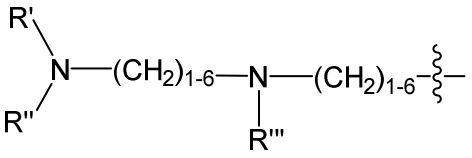
,

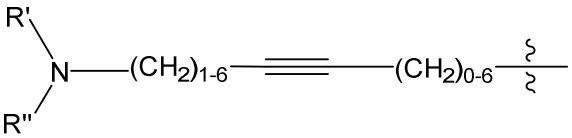


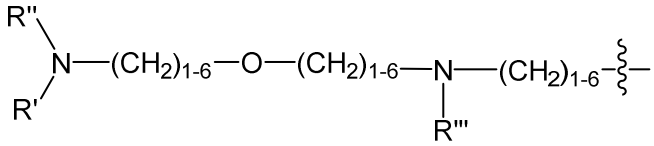
,


,


,


,


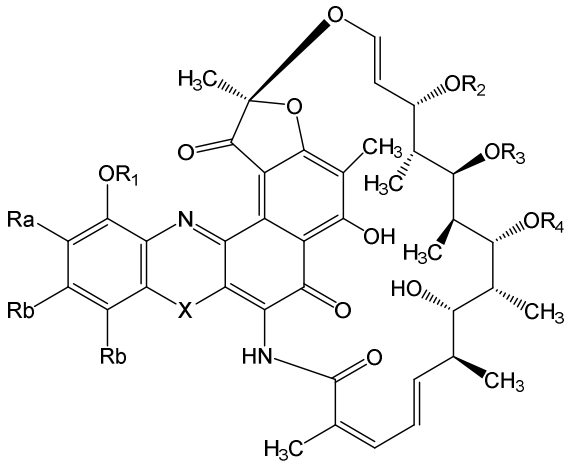
,


e


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0036] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um composto análogo de rifamicina, intermediário ou precursor do mesmo que tem a estrutura da fórmula (B):



(B),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de um hidrogênio, R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$,

-$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*,

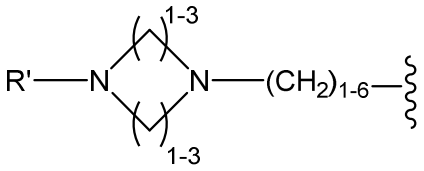
-(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*,-(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$,

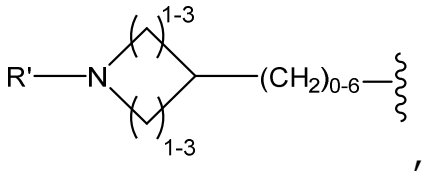
-(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO,

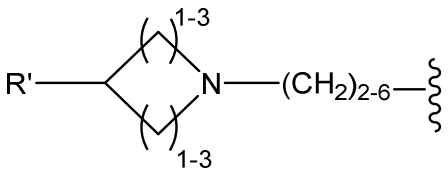
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-

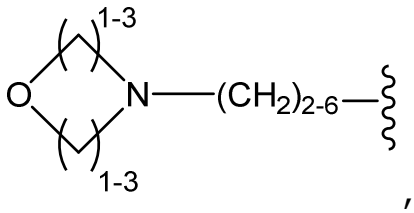
$N(R^*)_2$, $-S(=O)-OR^*$, $-S(=O)-R^*$, $-Si(R^*)_3$, $-CF_3$, $-O-CF_3$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

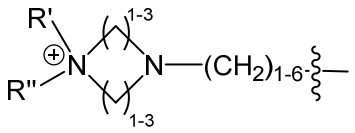
R_N é selecionado a partir de:

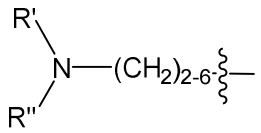


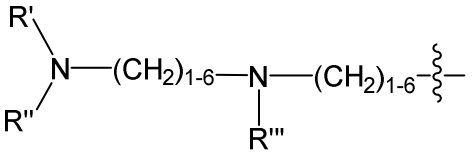
,


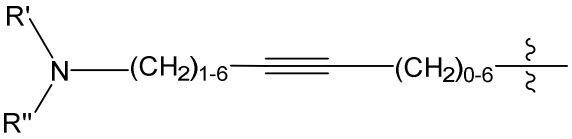
,


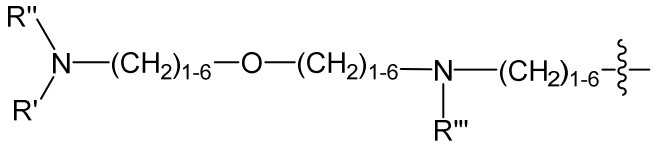
,


,


,


,


,


e


; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_6 alifático, e um grupo de proteção selecionado a partir de Fluorenilmetiloxicarbonila (FMOC) e *terc*-Butiloxicarbonila

(BOC), ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, e

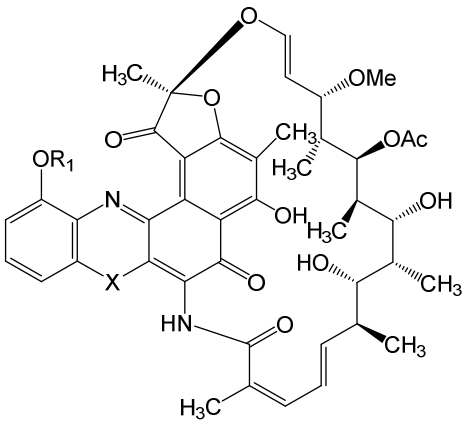
-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0037] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (B-1):



(B-1)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

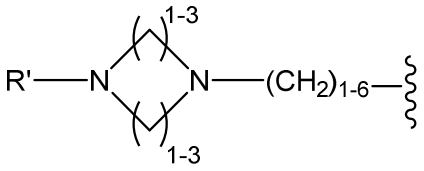
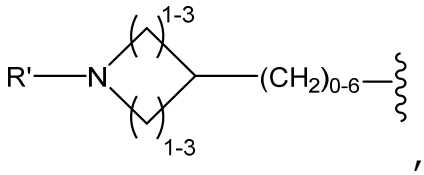
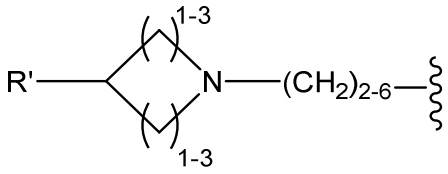
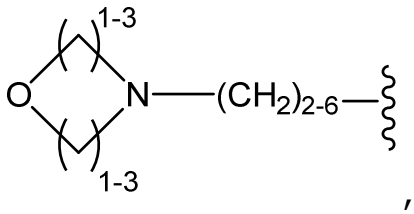
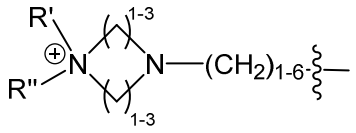
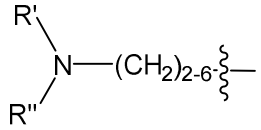
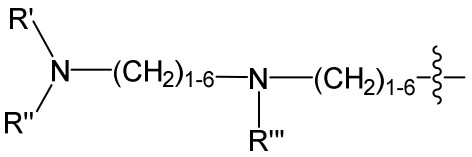
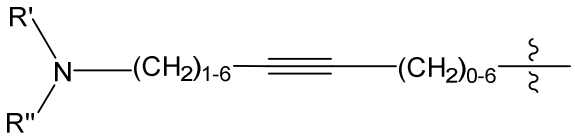
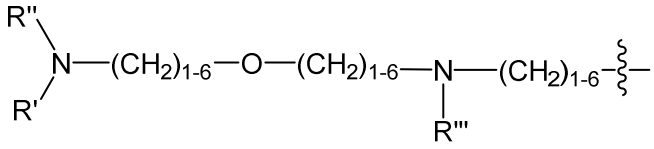
R_1 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$,

-$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$,

-(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO,

-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não é um grupo n-butila;

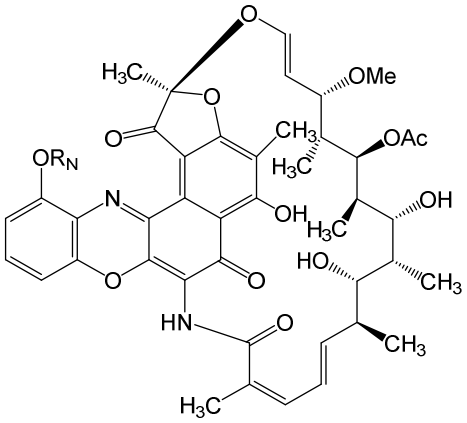
R_N é selecionado a partir de:


,

,

,

,

,

,

,

e

; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20}

heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

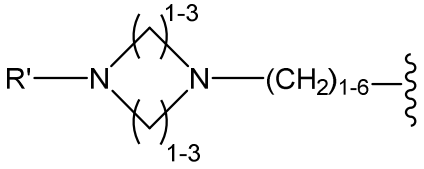
[0038] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (B-2):



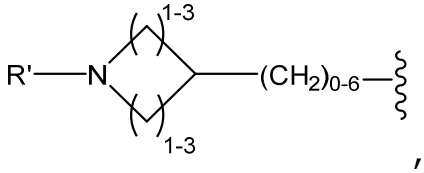
(B-2)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

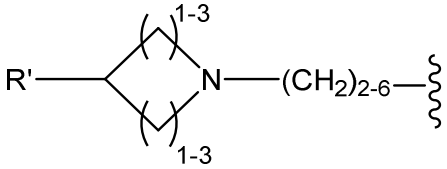
R_N é selecionado a partir de:



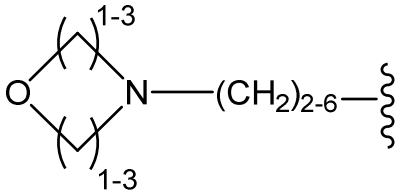
,



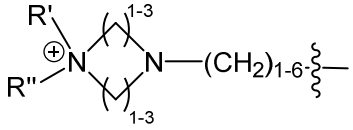
,



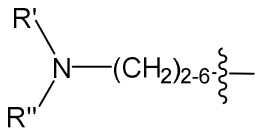
,



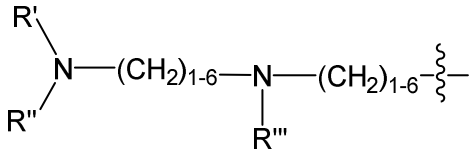
,



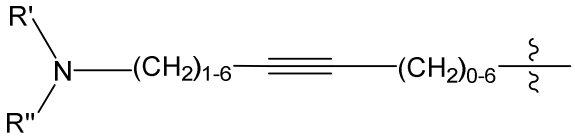
,



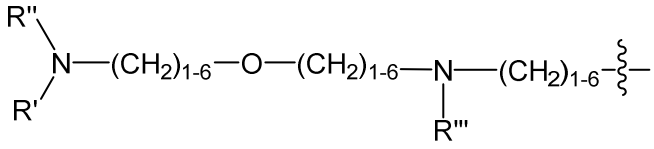
,



,

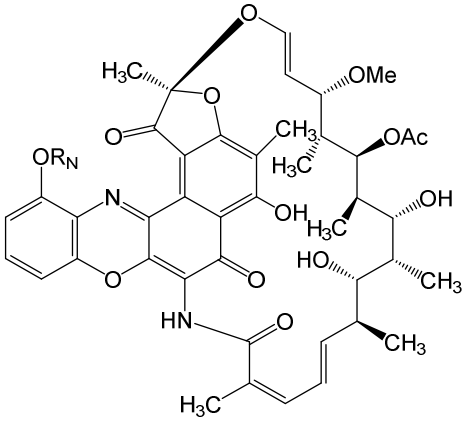


e



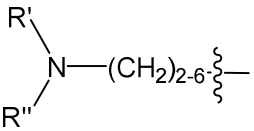
em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática.

[0039] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (B-2):

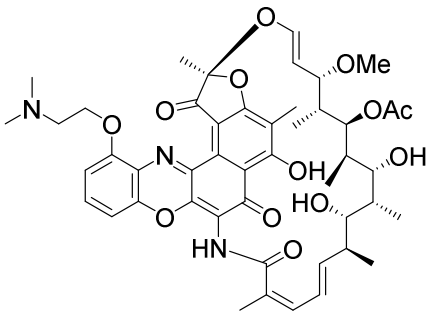


(B-2)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

R_N é  em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R’ e R” são selecionados a partir de um hidrogênio e um hidrocarboneto alifático C_1-C_6.

[0040] Em uma modalidade, um composto análogo de rifamicina tem uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula:



,

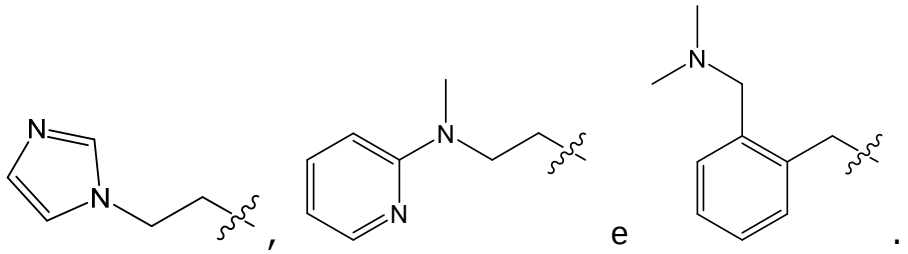
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0041] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas, é fornecido um composto em que R_1 é selecionado a partir de R_N, um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de O e N, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, C_{1-3} alcóxido, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, $-N(R^*)$-OH, $-O-N(R^*)_2$, $-N(R^*)-O-R^*$, $-N(R^*)-(C=O)-R^*$, $-(C=O)-R^*$, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, $-O-(C=O)-H$, $-O-(C=O)-R^*$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-N(R^*)_2$, $-Si(R^*)_3$, $-CF_3$, $-O-CF_3$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O-, R_1 não é hidrogênio.

[0042] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas, é fornecido um composto em que R_1 é uma combinação de um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático e um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático.

[0043] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas, é fornecido um composto em que R_1 é uma combinação de um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático e um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático.

[0044] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas, é fornecido um composto em que R_1 é selecionado a partir de:



[0045] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas, é fornecido um composto em que R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático substituído com um ou mais dentre $-NH_2$, $-NHR^*$, $-N(R^*)_2$ ou $-N(R^*)-(C=O)-R^*$.

[0046] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas, é fornecido um composto em que R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático substituído com $-NH-(C=O)-CH_3$ ou $-N(CH_3)-(C=O)-CH_3$.

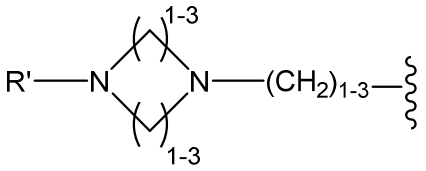
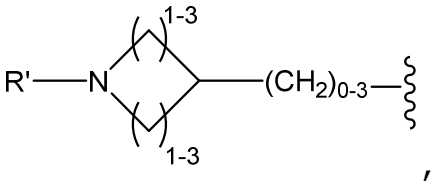
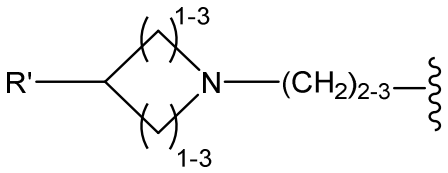
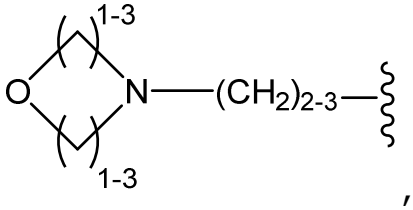
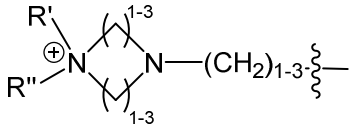
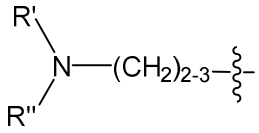
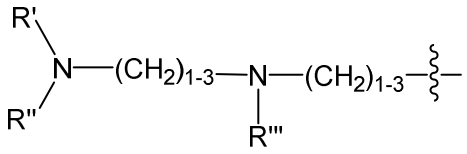
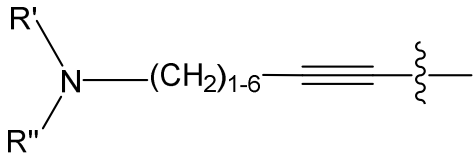
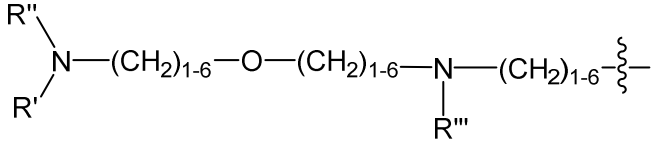
[0047] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas, é fornecido um composto em que R_a é hidrogênio.

[0048] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas, é fornecido um composto em que R_a é -OH.

[0049] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas, é fornecido um composto em que R_a é -Cl.

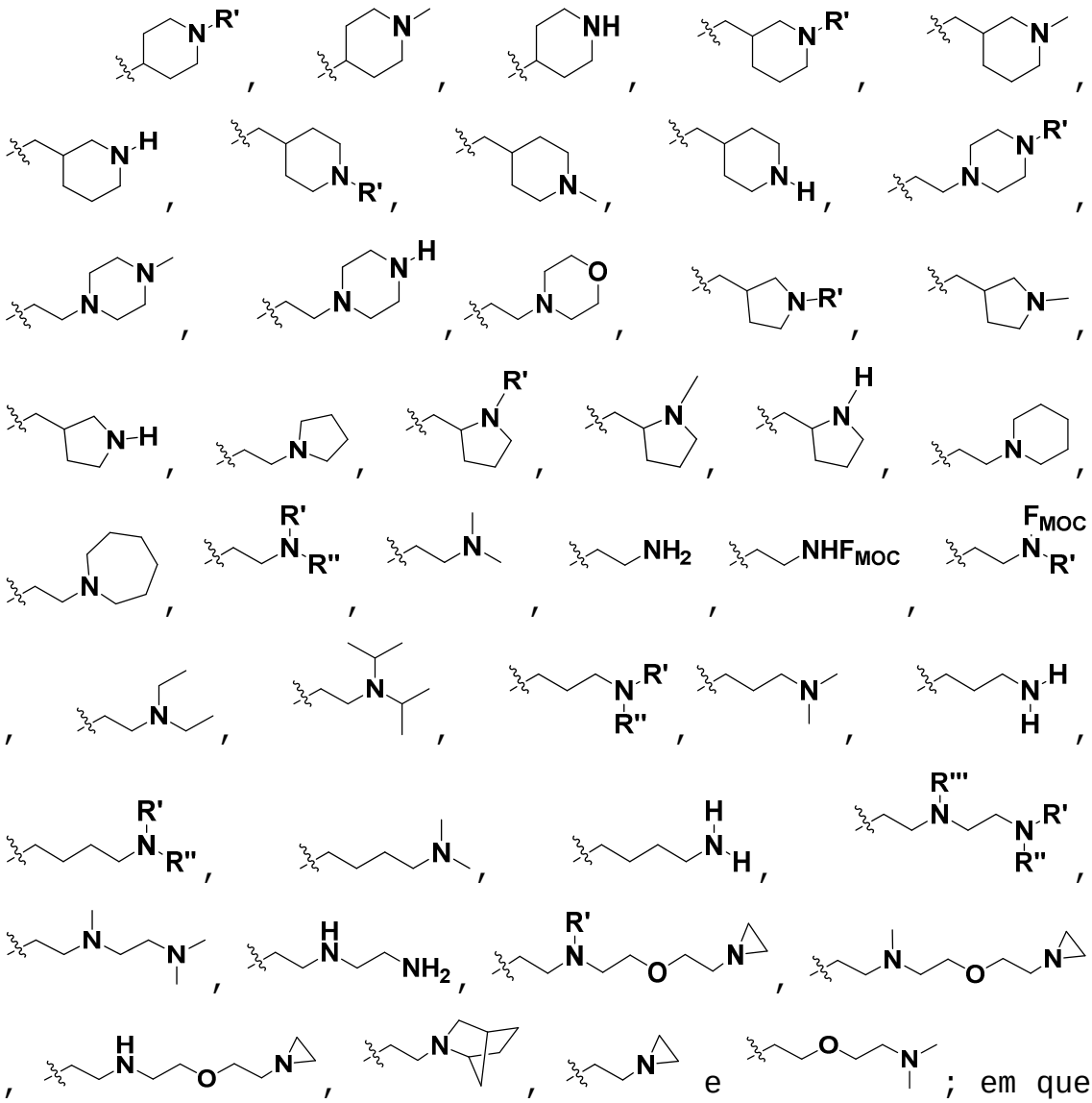
[0050] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas, é fornecido um composto em que R_a é -OR*, e R* é selecionado a partir de um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático e combinações dos mesmos.

[0051] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas, é fornecido um composto em que R_N é selecionado a partir de:


,

,

,

,

,

,

,

e

; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-

C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática.

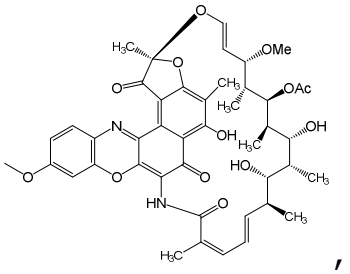
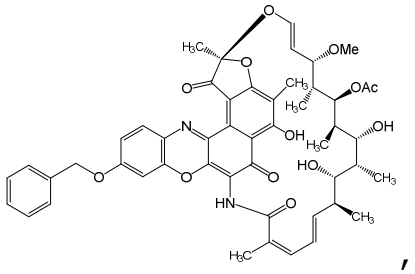
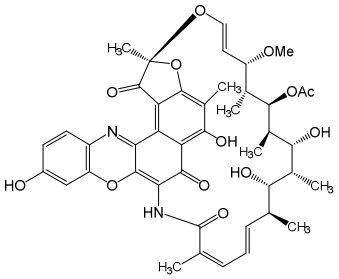
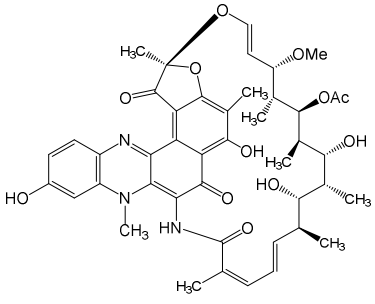
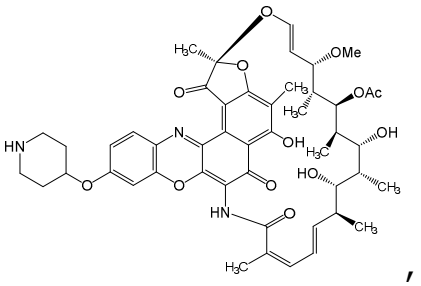
[0052] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas, é fornecido um composto em que R_N é selecionado a partir de:

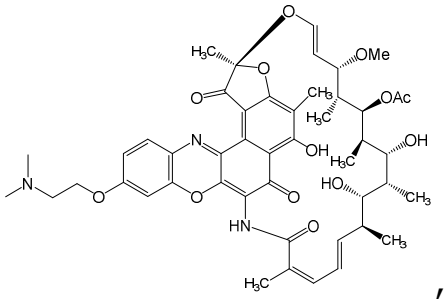


; em que R’ é hidrogênio, hidrocarboneto alifático ou um grupo de proteção, e em que o símbolo 〰 representa o ponto de união.

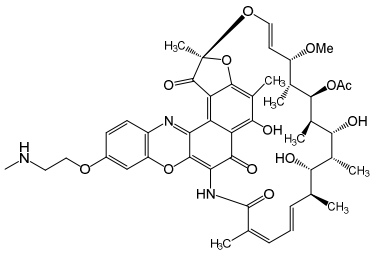
[0053] Em uma modalidade de um composto, de acordo com as fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_6 alifático, um hidrocarboneto C_4-C_6 aromático e combinações dos mesmos, que compreende opcionalmente 1-3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e combinações dos mesmos.

[0054] Em uma modalidade, um composto análogo de rifamicina da revelação tem uma estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em:

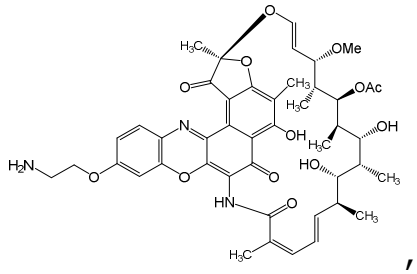

,

,

,

,

,



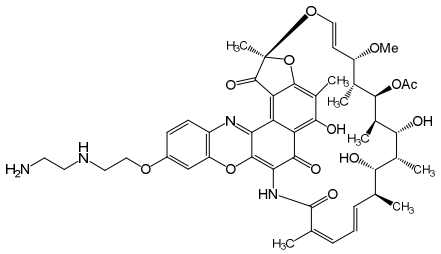
,



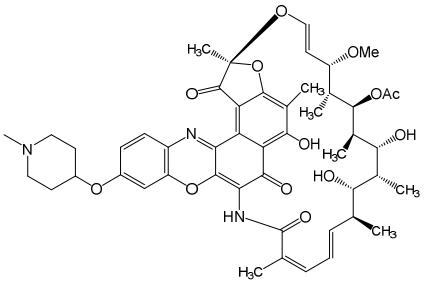
,



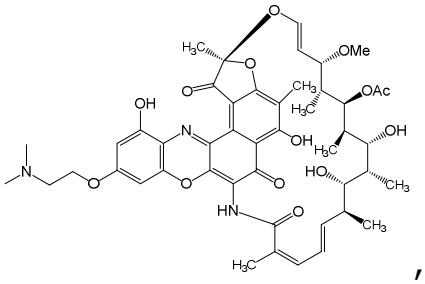
,



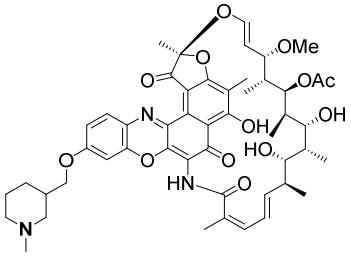
,



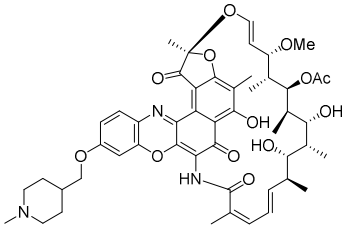
,



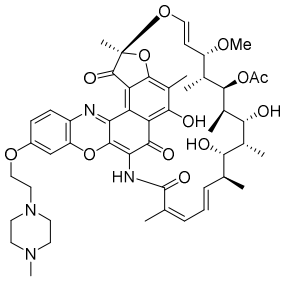
,



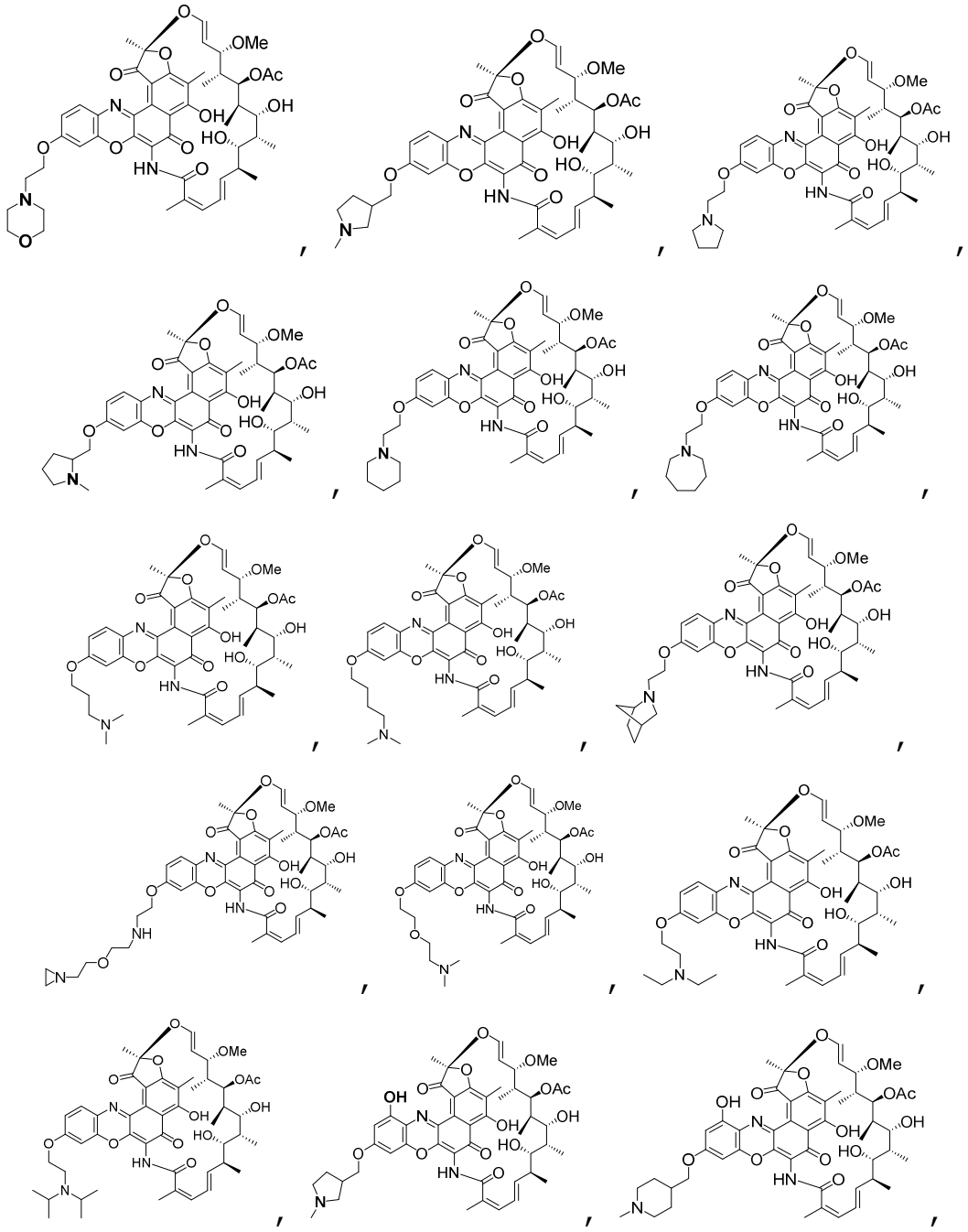
,

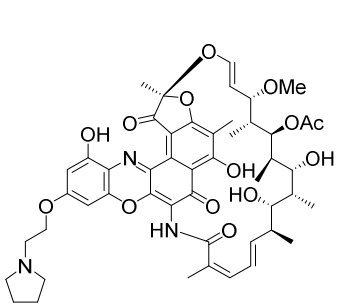
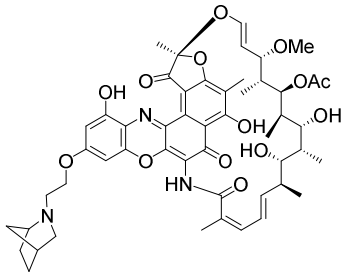
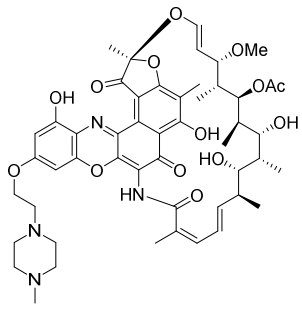
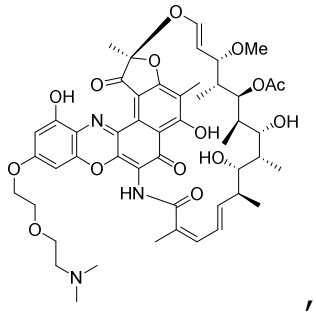
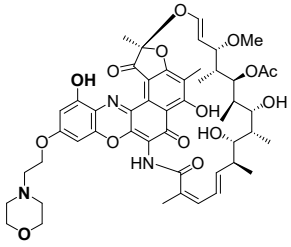
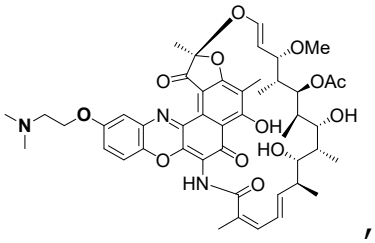
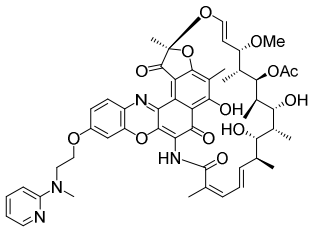
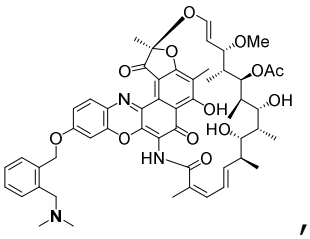
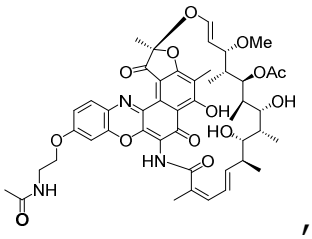
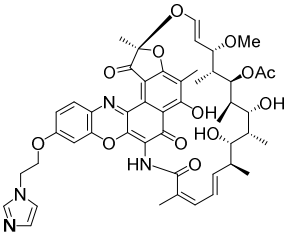
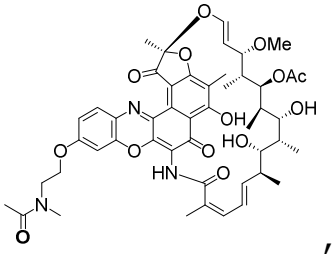
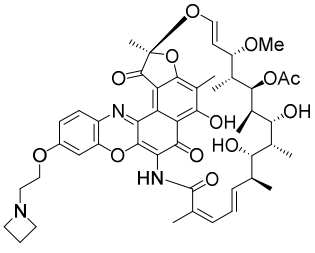
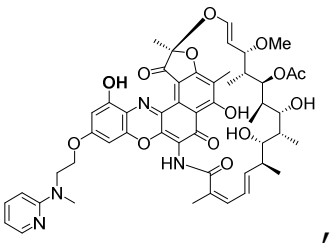


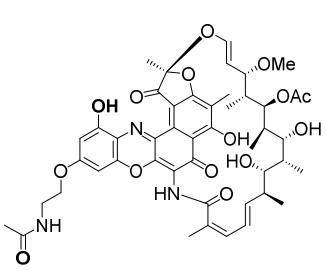
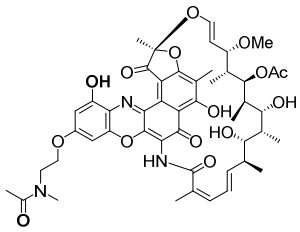
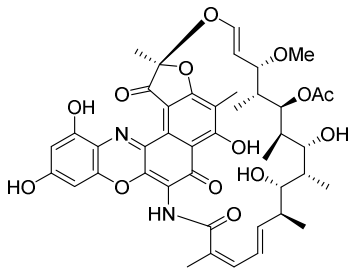
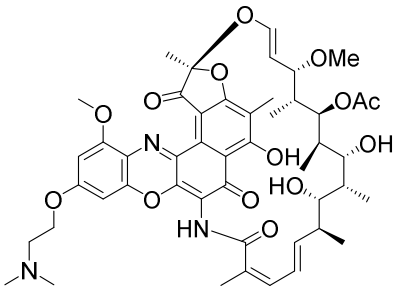
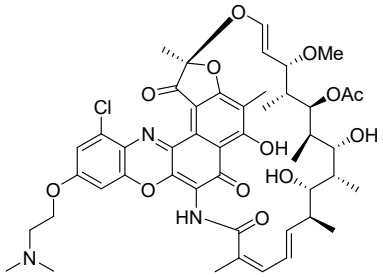
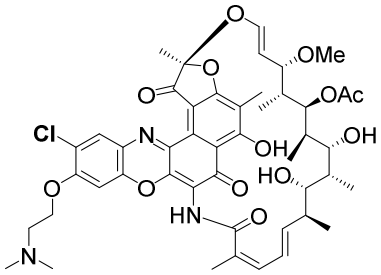
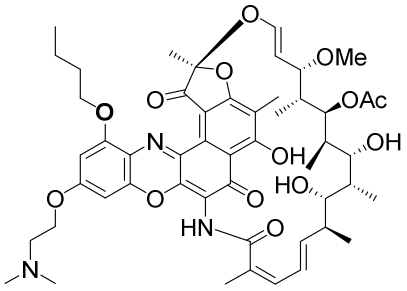
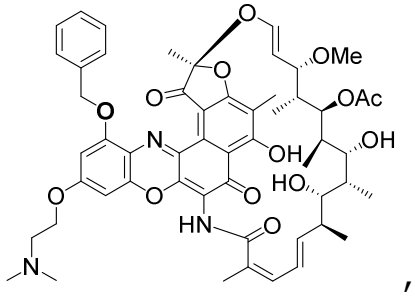
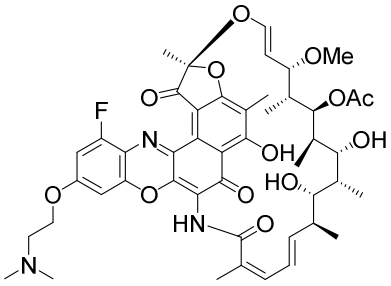
,

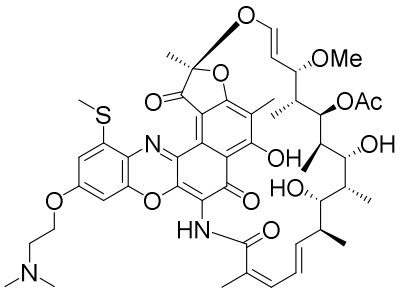


,

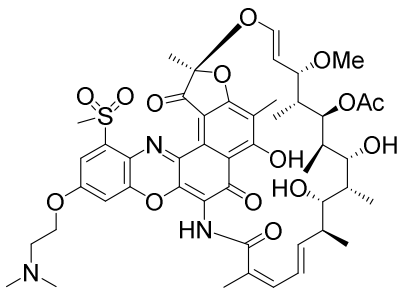



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

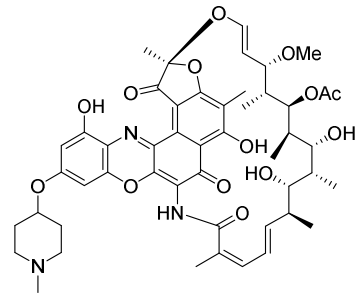












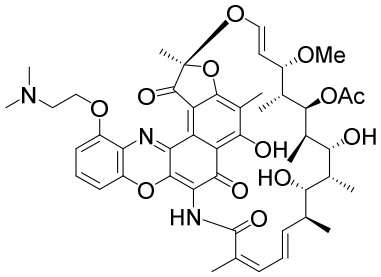
,



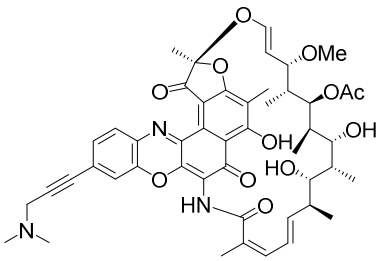
,



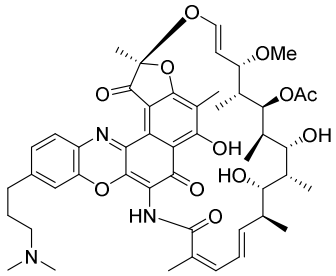
,



,



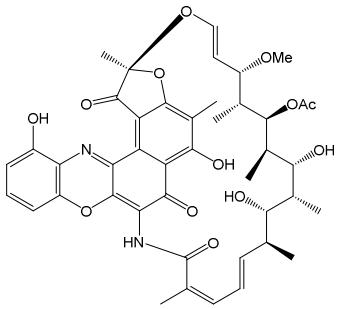
e



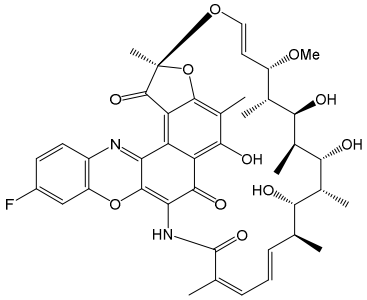
,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

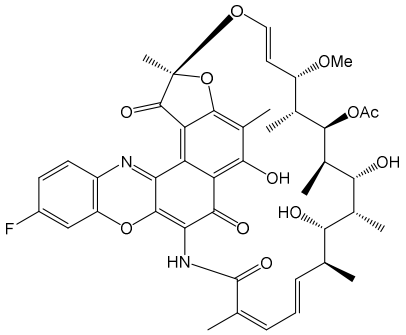
[0055] Em uma modalidade, um composto análogo de rifamicina da revelação tem uma estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em:



,

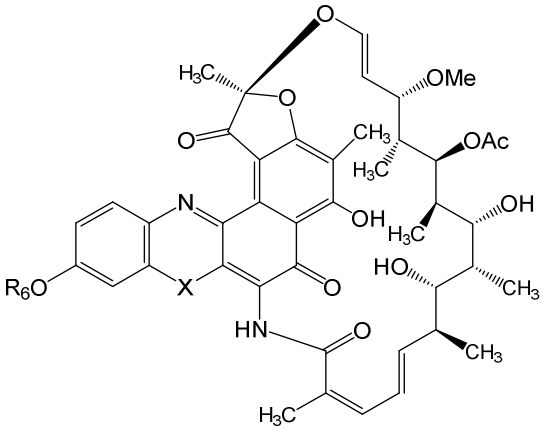


e



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0056] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (V):



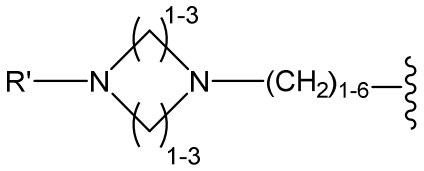
(V),

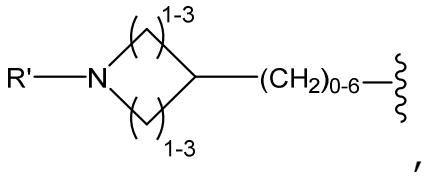
em que X é selecionado a partir de -O- e NR*-;

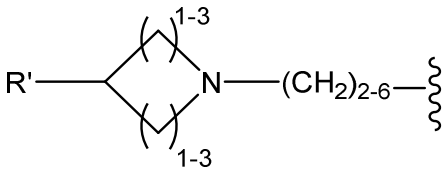
R_6 é selecionado a partir de um R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto

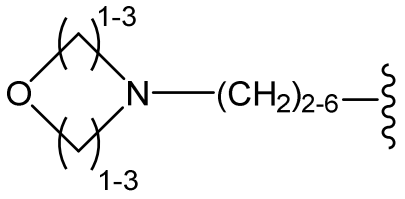
C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos,

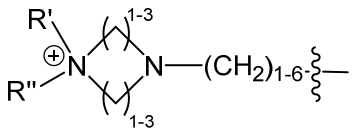
R_N é selecionado a partir de:

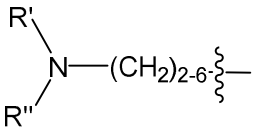


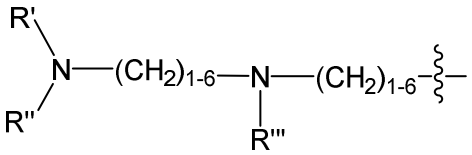
,


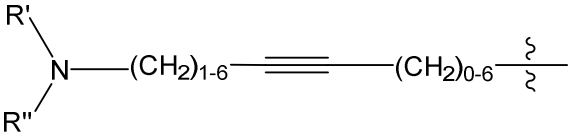
,


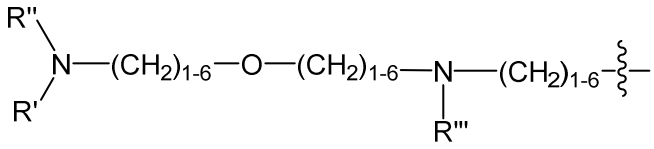
,


,


,


,


,


e


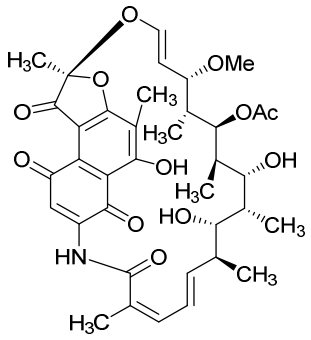
; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado

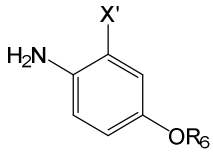
a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos,

que compreende as etapas de:

(a) entrar em contato com Rifamicina S que tem a estrutura:



com um composto que tem a estrutura da fórmula (VI):

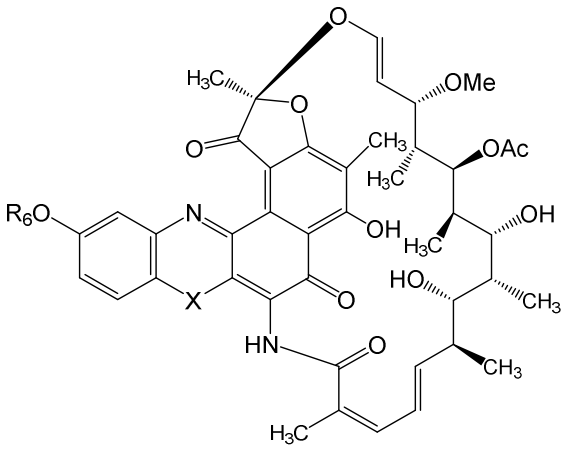


(VI),

em que X’ é selecionado a partir de -OH e -NHR*, e

(b) tratar o produto da etapa (a) com um agente oxidante.

[0057] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (V’):

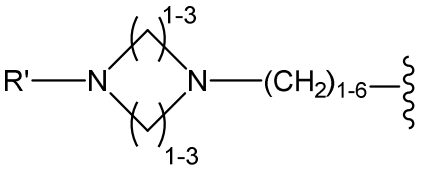


(V'),

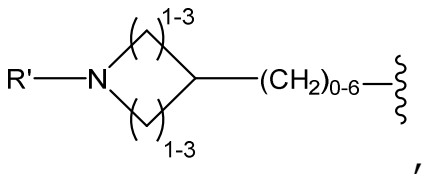
em que X é selecionado a partir de -O- e NR*-;

R_6 é selecionado a partir de um R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos,

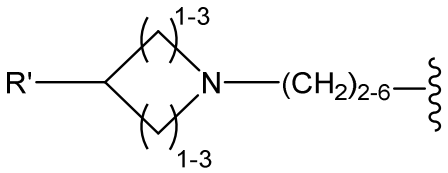
R_N é selecionado a partir de:



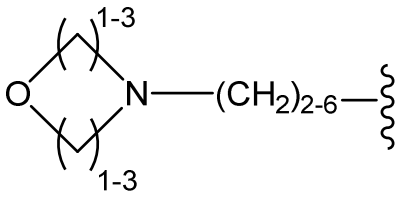
,



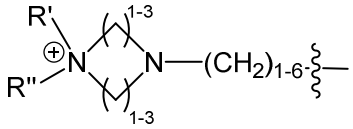
,



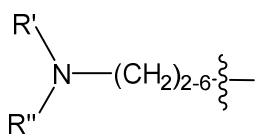
,



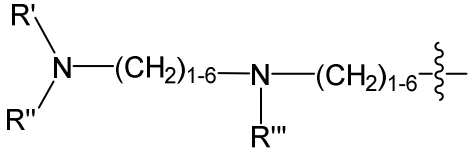
,



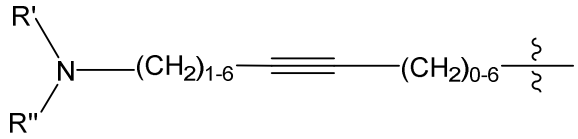
,



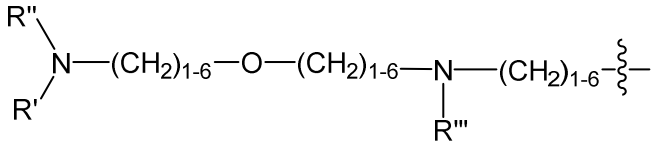
,



,



e

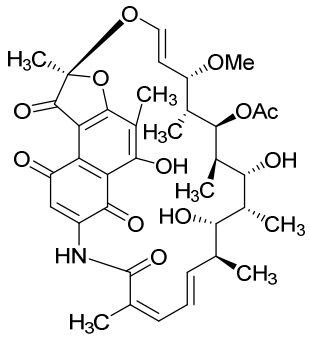


em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

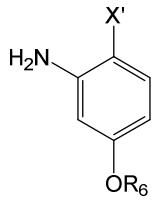
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos,

que compreende as etapas de:

(a) entrar em contato com Rifamicina S que tem a estrutura:



com um composto que tem a estrutura da fórmula (VI’):

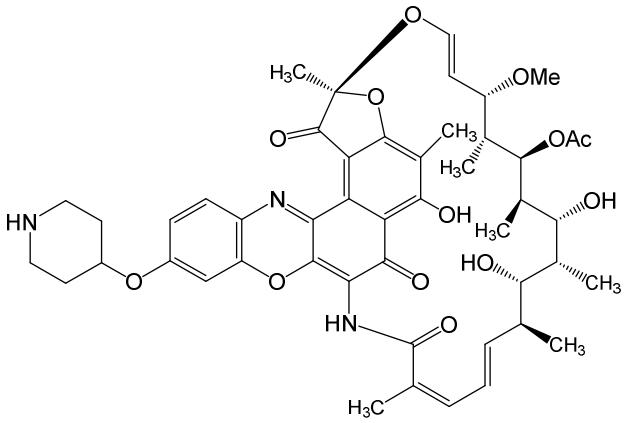


(VI’),

em que X’ é selecionado a partir de -OH e -NHR*, e

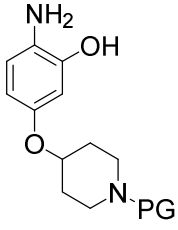
(b) tratar o produto da etapa (a) com um agente oxidante.

[0058] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto que tem a estrutura:



que compreende as etapas de:

(a) colocar Rifamicina S em contato com um composto que tem a estrutura da fórmula (VII):



(VII),

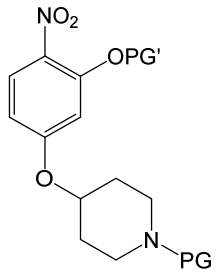
em que PG é um grupo de proteção;

(b) tratar o produto da etapa (a) com um agente oxidante, e

(c) remover o grupo de proteção PG.

[0059] Em uma modalidade, o composto da fórmula (VII) é preparado removendo-se o grupo de proteção PG’ de um composto

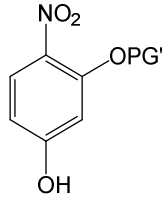
da fórmula (VIII):



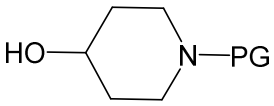
(VIII),

em que os grupos de proteção PG e PG’ podem ser iguais ou diferentes entre si.

[0060] Em uma modalidade, o composto da fórmula (VIII) é preparado colocando um composto da fórmula (IX) em contato:



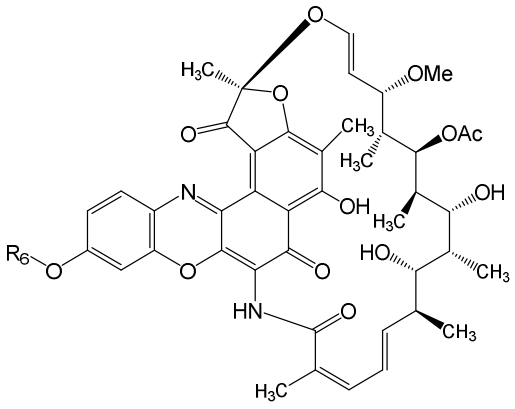
(IX) com um composto da fórmula (X):



(X),

em que os grupos de proteção PG e PG’ podem ser iguais ou diferentes entre si.

[0061] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XI):



(XI)

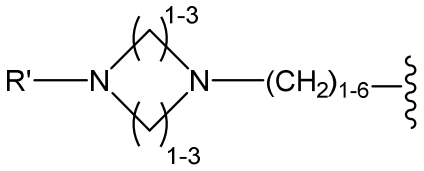
em que R_6 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos e em que R_6 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F-Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, $-NO_2$, $-NO_3$, -O-NO, $-N_3$, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, $-O-N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*,

CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*,

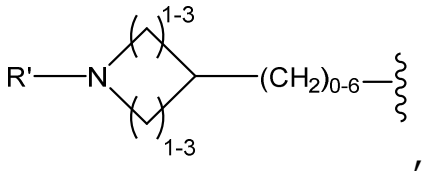
$-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-N(R^*)_2$, $-(C=O)-NHNH_2$, $-O-(C=O)-NHNH_2$, $-(C=S)-NH_2$,

$-(C=S)-N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, $-SO_2R^*$, $-SO_2-N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, $-Si(R^*)_3$, $-CF_3$, $-O-CF_3$ e combinações dos mesmos;

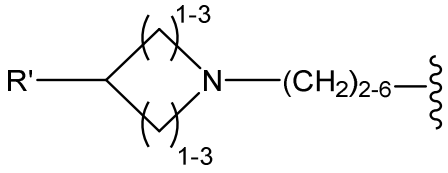
R_N é selecionado a partir de:



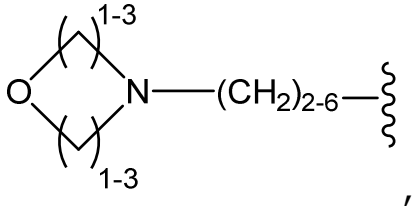
,



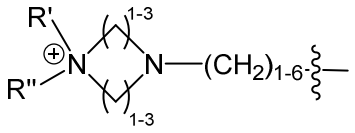
,



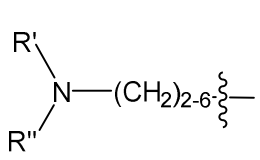
,



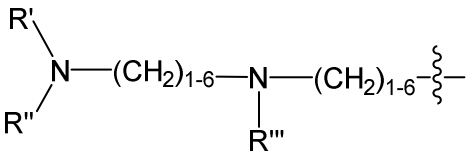
,



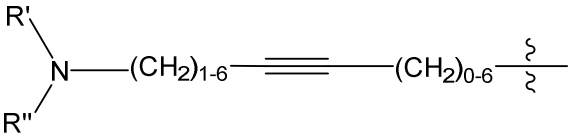
,



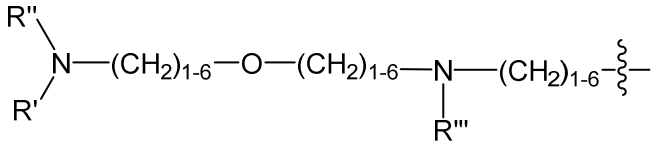
,



,

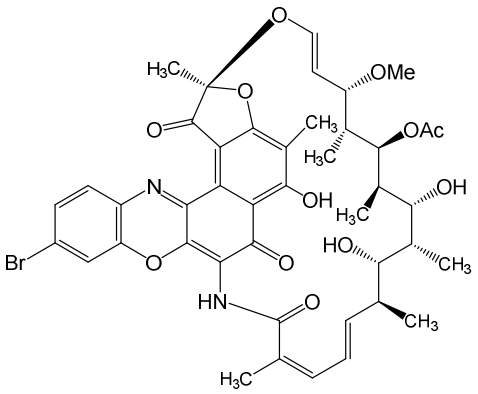


e



em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

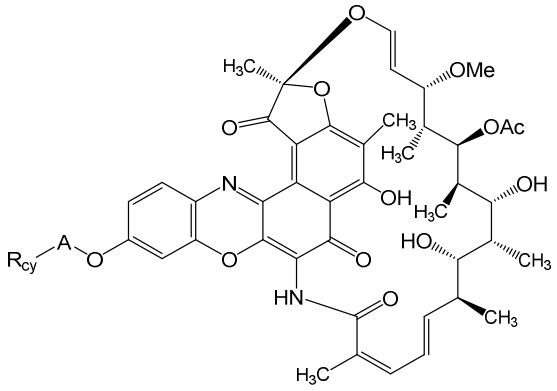
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos, que compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII) em contato com:



(XII)

com um álcool que tem a estrutura R_6-OH.

[0062] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XIII):



(XIII)

em que A é selecionado a partir de uma ligação (A está ausente) ou um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático;

R_{cy} é um hidrocarboneto cicloalifático C_3-C_{14} que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos e em que R_{cy} é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2,

-NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC,

-(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*,

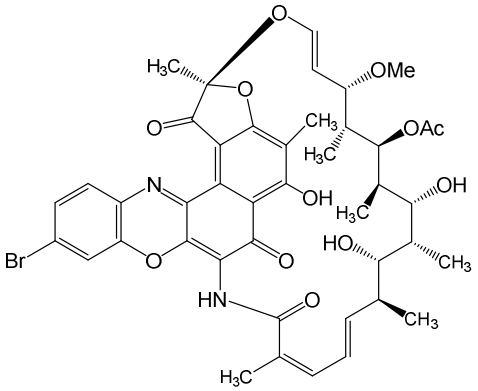
-S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$,

-(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO,

-SSR*, -SO_2R*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos;

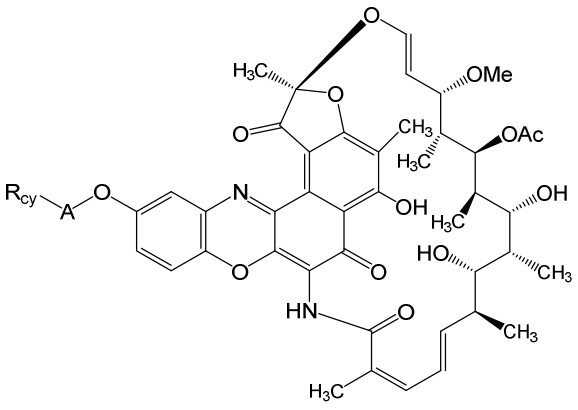
que compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII) em contato:



(XII)

com um álcool que tem a estrutura R_{cy}-A-OH.

[0063] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XIII'):



(XIII')

em que A é selecionado a partir de uma ligação (A está ausente) ou um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático;

R_{cy} é um hidrocarboneto cicloalifático C_3-C_{14} que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos e em que R_{cy} é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2,

-NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC,

-(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*,

-S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$,

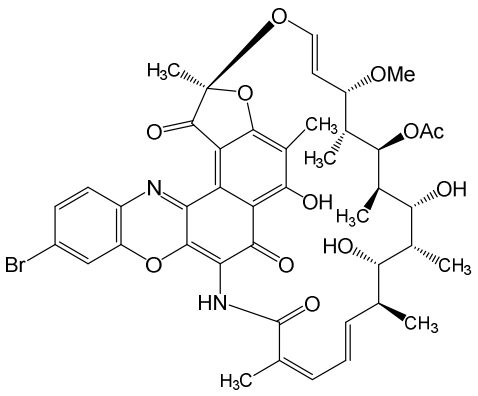
-(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO,

-SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos

mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos;

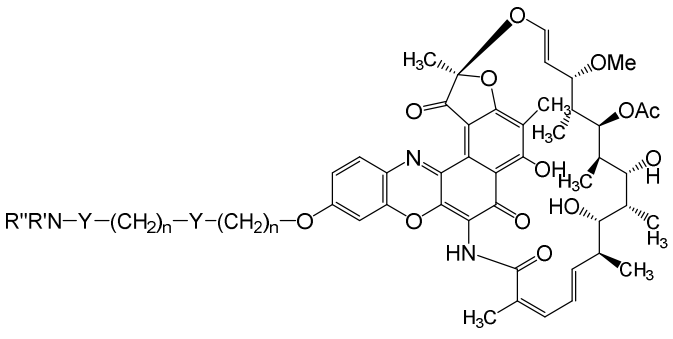
que compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII) em contato:



(XII)

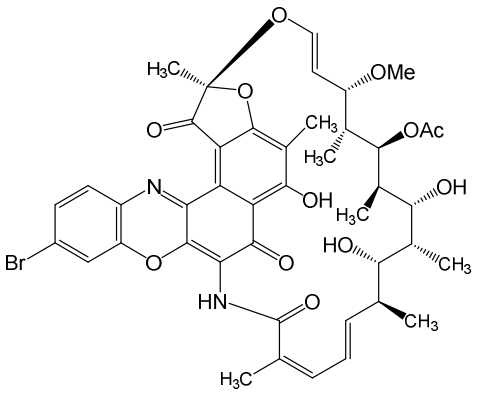
com um álcool que tem a estrutura R_{cy}-A-OH.

[0064] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XIV):



(XIV),

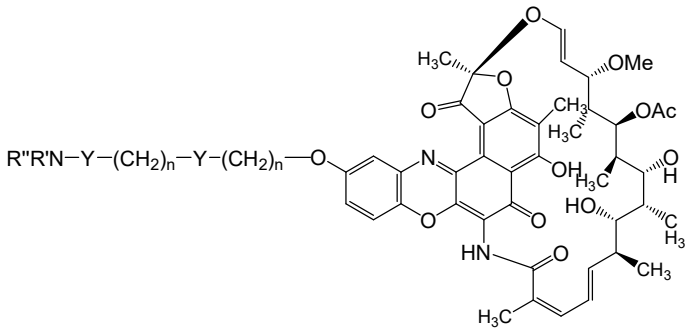
em que Y é, em cada ocorrência, selecionado a partir de -O- e -NR’R”-; n é, independentemente em cada ocorrência, um número inteiro de 1-6, e R’, R’’ e R’’’ são, cada um independentemente, selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático; em que o dito método compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII) em contato:



(XII)

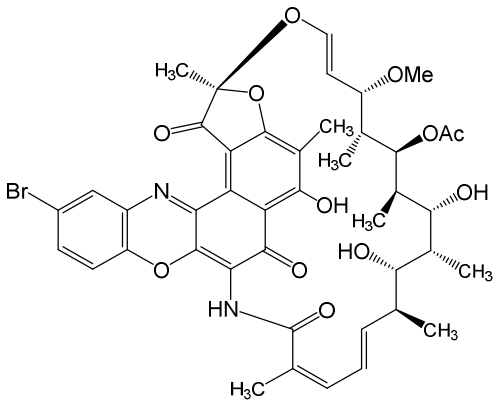
com um álcool que tem a estrutura $R''R'N-Y-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_n-OH$.

[0065] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XIV'):



(XIV'),

em que Y é, em cada ocorrência, selecionado a partir de -O- e -NR'R"-; n é, independentemente em cada ocorrência, um número inteiro de 1 a 6, e R', R'' e R''' são, cada um independentemente, selecionados a partir de um hidrogênio e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático; em que o dito método que compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII') em contato:



(XII’)

com um álcool que tem a estrutura $R''R'N-Y-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_n-OH$.

[0066] Em uma modalidade, o composto da fórmula (XII) é preparado colocando Rifamicina S em contato com 2-amino-5-bromofenol, e tratando o produto com um agente oxidante.

[0067] Em uma modalidade, o composto da fórmula (XII') é preparado colocando Rifamicina S em contato com 2-amino-4-bromofenol, e tratando o produto com um agente oxidante.

[0068] Em um aspecto, a presente revelação fornece a composição farmacêutica que compreende qualquer um ou mais dentre compostos, como descrito acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0069] Em outro aspecto, a presente revelação fornece a forma de dosagem farmacêutica que compreende qualquer um ou mais dentre compostos, como descrito acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou a composição farmacêutica, como descrito acima.

[0070] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de prevenção ou inibição de crescimento de uma bactéria que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura, de acordo com qualquer uma dentre as fórmulas (A), (B), (I),

(I’), (II), (II’), (III), (III’), (IV), (IV’), (V), (V’), como fornecido no presente documento.

[0071] Em uma modalidade, a bactéria é uma bactéria Gram positiva.

[0072] Em uma modalidade, a bactéria é uma bactéria resistente à penicilina.

[0073] Em uma modalidade, a bactéria é *Staphylococcus aureus*.

[0074] Em uma modalidade, a bactéria é *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

[0075] Em uma modalidade, a bactéria é *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA).

[0076] Em uma modalidade, a bactéria é *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina (MSSA).

[0077] Em ainda outro aspecto, a presente revelação fornece um método de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura, de acordo com qualquer uma dentre as fórmulas (A), (B), (I), (I’), (II), (II’), (III), (III’), (IV), (IV’), (V), (V’), como fornecido no presente documento.

[0078] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana Gram positiva.

[0079] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana resistente à penicilina.

[0080] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção por *Staphylococcus aureus*.

[0081] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

(MRSA).

[0082] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA).

[0083] Em uma modalidade, em que a infecção bacteriana é uma infecção por *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina (MSSA).

[0084] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana intracelular.

[0085] Em uma modalidade, o indivíduo é um ser humano.

[0086] Em uma modalidade, o método compreende ainda administrar um segundo agente terapêutico.

[0087] Em uma modalidade, o segundo agente terapêutico é um segundo antibiótico.

[0088] Em uma modalidade, o segundo antibiótico é eficaz contra *Staphylococcus aureus*.

[0089] Em uma modalidade, o segundo antibiótico é selecionado a partir de um aminoglicosídeo, uma beta-lactama, um macrolídeo, um peptídeo cíclico, uma tetraciclina, uma fluoroquinolina, uma fluoroquinolona e uma oxazolidinona.

[0090] Em uma modalidade, o segundo antibiótico é selecionado a partir de clindamicina, novobiocina, retapamulina, daptomicina, sitafloxacina, teicoplanina, triclosano, naptfridona, radezolida, doxorrubicina, ampicilina, vancomicina, imipenem, doripenem, gemcitabina, dalbavancina e azitromicina.

[0091] Em uma modalidade, o composto é administrado ao indivíduo oral, tópica, intranasal, intravenosa, intramuscular ou subcutaneamente.

[0092] Em outro aspecto, são fornecidos no presente documento conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos, ou fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos, e que compreende ainda um análogo de rifamicina. Em algumas modalidades dos conjugados de anticorpo-fármaco da presente invenção, os anticorpos, ou fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos, se ligam a um alvo relacionado à doença infeciosa. Alvos relacionados à doença infecciosa úteis para a presente revelação incluem, porém sem limitação, Receptor sequestrante de macrófago 1 (MSR1), ácidos teicoicos de parede (WTA), antígenos de *S. aureus*, como Proteína A, IsdA, IsdB, IsdC, IsdE, IsdH, ClfA, ClfB, CP5, CP8, SdrC, SdrD, SdrE, FnBpA, FnBpB, Cna, poli-N-acetilglucosamina de polissacarídeo (PNAG), e SasG.

[0093] Em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos se ligam ao MSR1. Em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos se ligam ao WTA. Em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos se ligam à Proteína A.

[0094] Em outro aspecto, são fornecidos no presente documento conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos, ou fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos, que se ligam ao receptor de glicoproteína de membrana conhecido como MSR1, e que compreende ainda um análogo de rifamicina. Os anticorpos são úteis, entre outros, para alvejar células que expressam MSR1, como células de macrófago.

[0095] Em outro aspecto, são fornecidos no presente documento conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem

anticorpos, ou fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos, que se ligam a ácidos teicoicos de parede (WTA), e que compreendem adicionalmente um análogo de rifamicina.

[0096] Em outro aspecto, são fornecidos no presente documento conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos, ou fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos, que se ligam à Proteína A, e que compreendem adicionalmente um análogo de rifamicina.

[0097] Em outro aspecto, é fornecido no presente documento uma composição farmacêutica que compreende um conjugado de anticorpo-fármaco que compreende um anticorpo humano recombinante ou fragmento do mesmo, que compreende ainda um análogo de rifamicina, e um carreador farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o anticorpo humano recombinante ou fragmento do mesmo que se liga especificamente a um alvo relacionado à doença infeciosa. Em algumas modalidades, o anticorpo humano recombinante ou fragmento do mesmo que se liga especificamente ao MSR1, WTA ou Proteína A. Em um aspecto relacionado, as modalidades se referem à composição que é uma combinação de um conjugado de anticorpo-fármaco que compreende anticorpo descrito no presente documento e que compreende ainda um análogo de rifamicina e um segundo agente terapêutico. Em uma modalidade, o segundo agente terapêutico é qualquer agente que é vantajosamente combinado com um conjugado de anticorpo-fármaco que compreende um anticorpo descrito no presente documento. Em uma modalidade, o segundo agente terapêutico é um conjugado de anticorpo-fármaco que compreende um anticorpo descrito no presente documento conjugado a um segundo fármaco ou um agente terapêutico. As

terapias de combinação exemplificativas, coformulações e ADCs que envolvem os anticorpos são revelados em outra parte no presente documento.

[0098] Também são fornecidos no presente documento cargas de ligante reativo que compreendem análogos de rifamicina, por exemplo, os compostos que têm a estrutura de acordo com qualquer modalidade das fórmulas (A), (B), (I), (I’), (II), (II’), (III), (III’), (IV), (IV’), (V), (V’), (B-1), (B-2), como fornecido no presente documento, úteis para fazer os conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem um anticorpo. São adicionalmente fornecidos no presente documento anticorpos modificados e fragmentos de ligação ao antígeno modificados úteis para fazer os conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem análogos de rifamicina. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a um alvo relacionado à doença infeciosa. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente ao MSR1, WTA ou Proteína A.

[0099] Também são fornecidos no presente documento métodos para prevenir ou inibir o crescimento de uma bactéria que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um conjugado de anticorpo-fármaco (ADC) que compreende um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e um análogo de rifamicina. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a um alvo relacionado à doença infeciosa. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente ao MSR1, WTA ou Proteína A.

[0100] Também são fornecidos no presente documento métodos terapêuticos que compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um ADC que compreende um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e um análogo de rifamicina, a um indivíduo que precisa do mesmo. Os métodos terapêuticos compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica que compreende um ADC que compreende um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e um análogo de rifamicina ao indivíduo. O distúrbio tratado é qualquer doença ou condição que é aprimorada, melhorada, inibida ou prevenida alvejando o alvo relacionado à doença infeciosa e/ou pela administração de um agente antibiótico. Em algumas modalidades, a doença ou condição é uma doença proliferativa, uma doença metabólica, inflamação, uma doença neurodegenerativa, ou doença, distúrbio ou condição associada a sinalização de receptor glicocorticoide. Em algumas tais modalidades, os efeitos colaterais associados à administração do análogo de rifamicina não conjugado são reduzidos. É fornecido no presente documento o uso de um anticorpo, uma porção de ligação ao antígeno do mesmo, ou um ADC que compreende um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, descritos no presente documento, para o tratamento de qualquer doença distúrbio ou condição descritos no presente documento. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a um alvo relacionado à doença infeciosa. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente ao MSR1, WTA ou Proteína A.

[0101] Também são fornecidos no presente documento métodos terapêuticos para tratar, atenuar ou melhorar uma doença ou distúrbio ou condição associado a infecção estafilocócica, por exemplo, uma infecção por *S. aureus* e/ou para melhorar pelo menos um sintoma associada a tal doença, distúrbio ou condição, que compreende a administração de um análogo de rifamicina ou um ADC que compreende um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e um análogo de rifamicina, a um indivíduo que precisa do mesmo. Tal doença, distúrbio ou condição pode ser celulite, bacteremia, dermonecrose, infecção da pálpebra, infecção ocular, conjuntivite neonatal, osteomielite, impetigo, furúnculos, síndrome de pele escaldada, intoxicação alimentar, pneumonia, infecção cirúrgica, infecção do trato urinário, infecção por queimadura, meningite, endocardite, septicemia, síndrome de choque tóxico ou artrite séptica. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma articulação prostética e os análogos de rifamicina ou ADCs que compreendem um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e um análogo de rifamicina revelados no presente documento são usados para tratar e/ou prevenir a infecção por *S. aureus* do tecido que circunda a articulação prostética. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um cateter e o análogos de rifamicina ou ADCs que compreende um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e um análogo de rifamicina revelados no presente documento são usados para tratar e/ou prevenir a infecção por *S. aureus* do cateter e/ou do tecido que circunda o cateter. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um corpo estranho implantado, e o análogos de rifamicina ou ADCs que compreendem um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno

do mesmo e um análogo de rifamicina revelados no presente documento são usados para tratar e/ou prevenir a infecção por *S. aureus* do corpo estranho e/ou do tecido que circunda o corpo estranho. Em algumas modalidades, o indivíduo tem mastite, e os anticorpos revelados no presente documento são úteis para tratar mastite. Os métodos terapêuticos compreendem administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica que compreende um análogo de rifamicina ou um ADC que compreende um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e um análogo de rifamicina, a um indivíduo que precisa do mesmo. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a um alvo relacionado à doença infeciosa. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente ao MSR1, WTA ou Proteína A.

[0102] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um conjugado de anticorpo-fármaco que compreende um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conjugado ao composto análogo de rifamicina, de qualquer uma das modalidades da revelação, via um ligante ou através de um espaçador de ligante.

[0103] Em várias modalidades, o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga ao receptor sequestrante de macrófago 1 (MSR1). Em várias modalidades, o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga aos ácidos teicoicos de parede (WTA). Em várias modalidades, o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga à Proteína A de *S. aureus*.

[0104] Em uma modalidade, o anticorpo, ou o fragmento de

ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9.

[0105] Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 4, 36, 52, 92 e 284;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 6, 38, 54, 94 e 286;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 8, 40, 56, 96 e 288;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 12, 44, 60, 100 e 292;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 14, 46, 62, 102 e 294; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 16, 48, 64, 104 e 296.

[0106] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de

uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2A; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2A.

[0107] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 470, 476, 482 e 488;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 471, 477, 483 e 489;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 472, 478, 484 e 490;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 467, 473, 479 e 485;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 468, 474, 480 e 486; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 469, 475, 481, e 487.

[0108] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela

2B; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2B.

[0109] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 502, 508, 514, 520, 526, 532, 538, 544, 550, 556, 562, 568 e 574;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 503, 509, 515, 521, 527, 533, 539, 545, 551, 557, 563, 569 e 575;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 504, 510, 516, 522, 528, 534, 540, 546, 552, 558, 564, 570, 576 e 584;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 499, 505, 511, 517, 523, 529, 535, 541, 547, 553, 559, 565 e 571;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 500, 506, 512, 518, 524, 530, 536, 542, 548, 554, 560, 566 e 572; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 501, 507, 513, 519, 525, 531, 537, 543, 549, 555, 561, 567 e 573.

[0110] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA, ou

o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a mutação V205C (numeração EU) na cadeia leve.

[0111] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 3A; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 3A.

[0112] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 632, 652 e 672;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 634, 654 e 674;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 636, 656 e 676;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 640, 660 e 680;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 642 e 662; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste

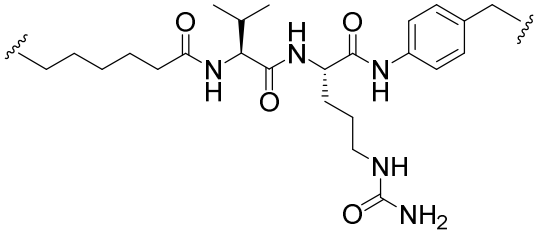
em SEQ ID NOs: 644, 664 e 683.

[0113] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a H435R e uma mutação Y436F (numeração EU) na cadeia pesada de Fc.

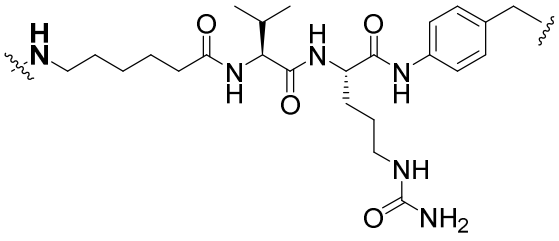
[0114] Em várias modalidades, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação C103S na cadeia leve.

[0115] As várias modalidades, o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto da presente revelação na posição 103 da cadeia leve.

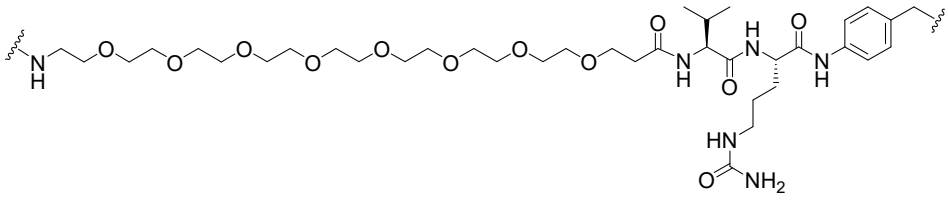
[0116] Em uma modalidade, o ligante ou espaçador de ligante é selecionado a partir de



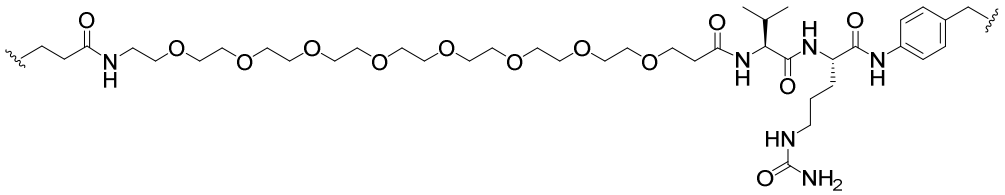
,

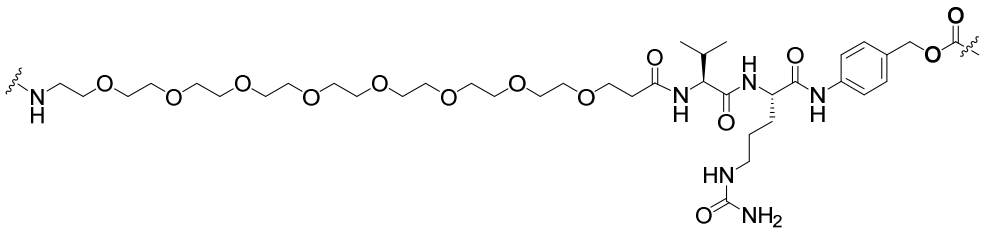


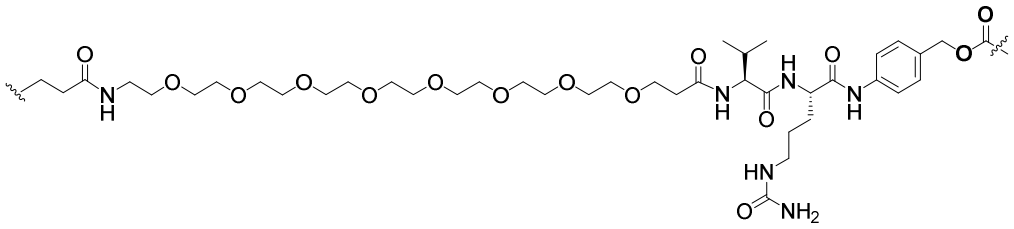
,



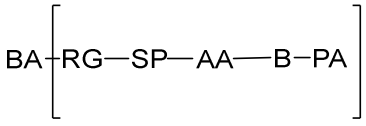
,


,


e


.

[0117] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um conjugado de anticorpo-fármaco que tem a estrutura de acordo com a Fórmula (XVIII):


(**XVIII**), em que

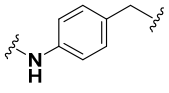
BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo;

RG é um grupo reativo selecionado a partir de uma maleimida, uma N-hidróxi succinimida ou uma succinimida;

SP está ausente ou um resíduo de grupo espaçador selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, -NH-, -C(O)-, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$, $-(CH)_u-C(O)-NH-$, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$, $-(CH)_u-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-O)_e-(CH)_u-C(O)-NH-$,

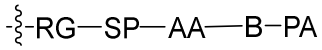
-$(CH)_2$-C(O)-NH-$(CH_2$-CH_2-$O)_8$-$(CH)_2$-C(O)-NH- e combinações dos mesmos, em que, independentemente em cada ocorrência, o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 20, subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8, e subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8;

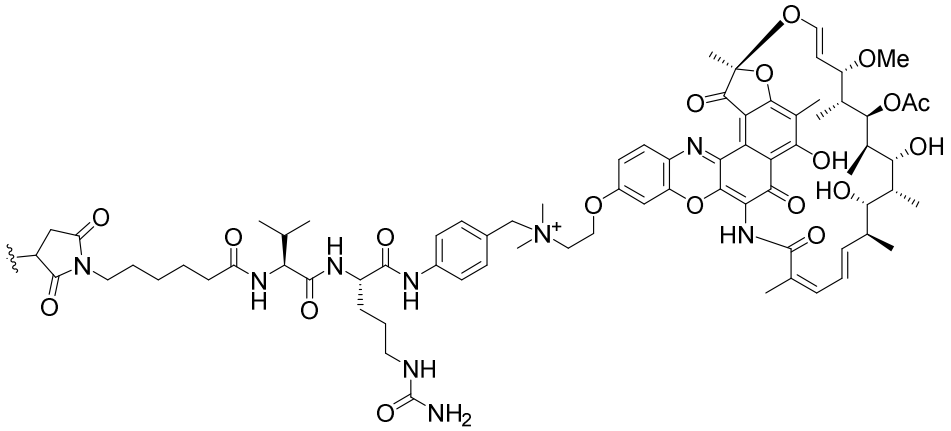
AA é um ligante selecionado a partir de valina-citrulina; citrulina-valina; valina-alanina; alanina-valina; valina-glicina, ou glicina-valina;

B está ausente ou  , em que o  indica o átomo através do qual o **B** é ligado aos grupos adjacentes na fórmula;

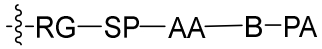
n é um número inteiro de 1 a 30; e

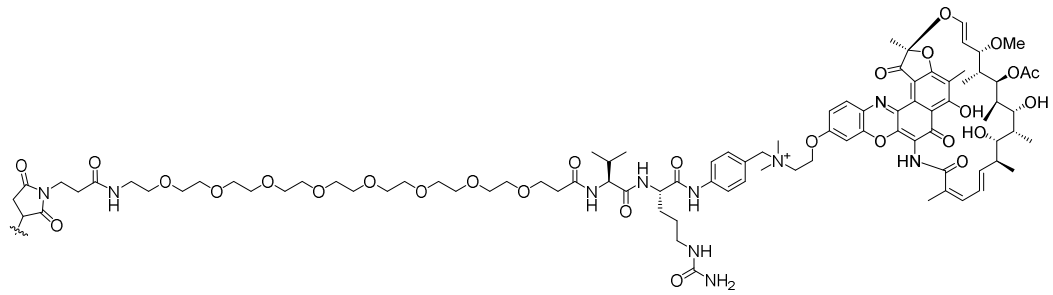
PA é um análogo de rifamicina, de acordo com qualquer uma das modalidades da revelação.

[0118] Em uma modalidade,  é

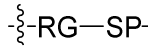


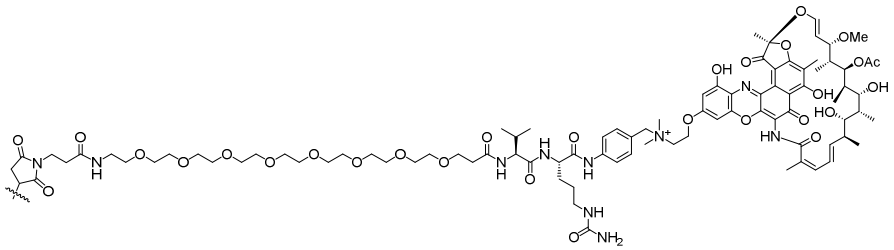
.

[0119] Em uma modalidade,  é

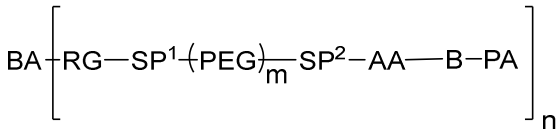


.

[0120] Em uma modalidade,  é

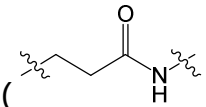


em que o é a ligação ao anticorpo ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em um aspecto, a presente revelação fornece um conjugado de anticorpo-fármaco que tem a estrutura de acordo com a Fórmula (XIX):

 (**XIX**), em que

BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo;

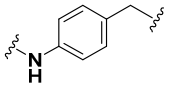
RG é selecionado a partir de uma maleimida, uma N-hidróxi succinimida ou uma succinimida;

SP¹ e **SP²** são independentemente ausentes ou um grupo espaçador selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, -NH-, -C(O)-, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$ (), $-(CH)_u-C(O)-NH-$, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$ e combinações dos

mesmos, em que subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 4, subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8, e subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8;

AA é um ligante selecionado a partir de valina-citrulina; citrulina-valina; valina-alanina; alanina-valina; valina-glicina, ou glicina-valina;

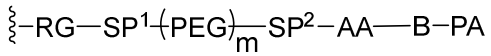
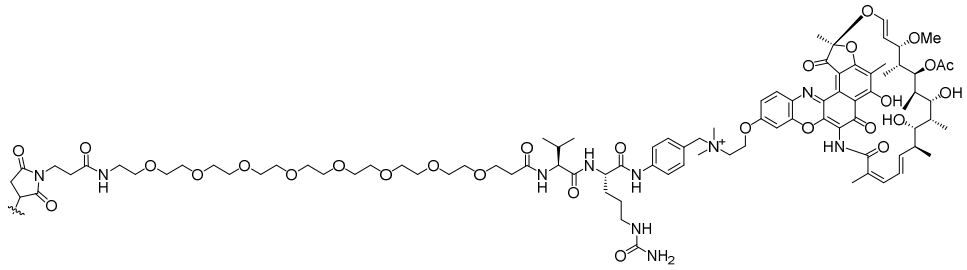
PEG é uma cadeia de polietileno glicol que compreende entre 1 e 30 resíduos de polietileno glicol;

B está ausente ou  , em que o  indica o átomo através do qual o **B** é ligado aos grupos adjacentes na fórmula;

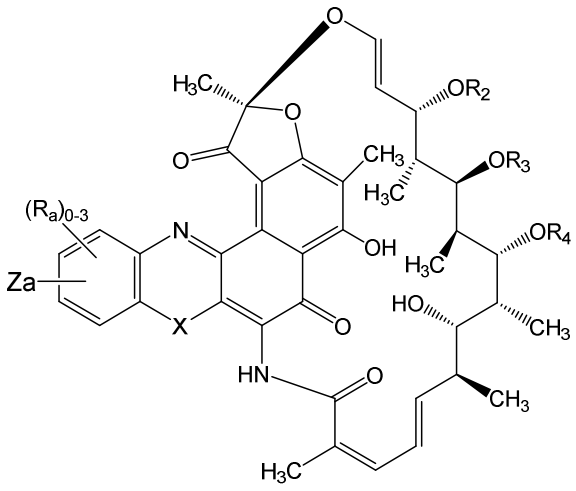
n é um número inteiro de 1 a 30;

m é um número inteiro de 0 a 20,

e **PA** é um análogo de rifamicina, de acordo com qualquer uma das modalidades da revelação.

[0121] Em uma modalidade,  é  .

[0122] Em um aspecto, a presente revelação fornece um conjugado de anticorpo-fármaco que compreende um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conjugado por meio de um ligante ou através de um espaçador de ligante a uma carga de análogo de rifamicina que tem a estrutura da Fórmula (XX):



(XX),

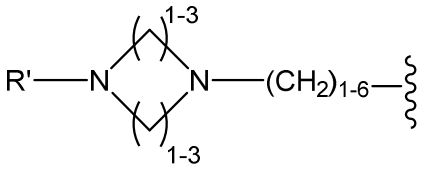
em que:

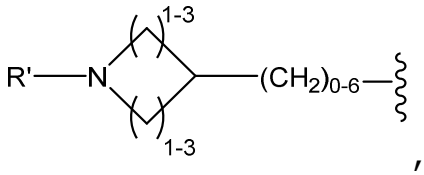
X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;

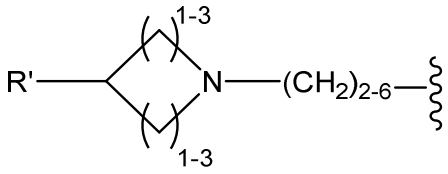
Za é selecionado a partir de $-OR_1$ e $-R_N$;

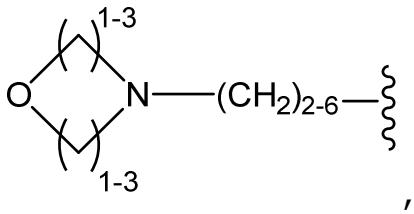
R_1 é selecionado a partir de uma ligação; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F; -Cl; -Br; -I; -OH, -OR*; -NO; $-NO_2$; $-NO_3$; -O-NO; $-N_3$; $-NH_2$; -NHR*; $-N(R^*)_2$; $-N(R^*)_3^+$; -N(R*)-OH; $-O-N(R^*)_2$; -N(R*)-O-R*; -CN; -NC; -(C=O)-R*; -CHO; $-CO_2H$; $-CO_2R^*$; -(C=O)-S-R*; -O-(C=O)-H; -O-(C=O)-R*; -S-(C=O)-R*; -(C=O)-NH_2; $-(C=O)-N(R^*)_2$; $-(C=O)-NHNH_2$; $-O-(C=O)-NHNH_2$; -(C=S)-NH_2; $-(C=S)-N(R^*)_2$; -N(R*)-CHO; -N(R*)-(C=O)-R*; -SCN; -NCS; -NSO; -SSR*; $-SO_2R^*$; $-SO_2-N(R^*)_2$; -S(=O)-OR*; -S(=O)-R*; $-Si(R^*)_3$; $-CF_3$; $-O-CF_3$ e combinações dos mesmos;

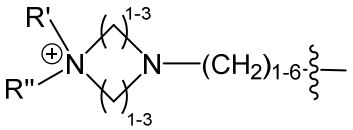
R_N é selecionado a partir de:

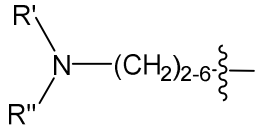


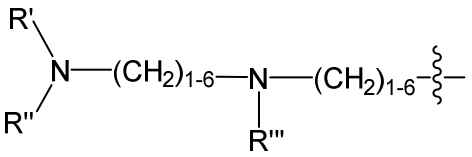
,


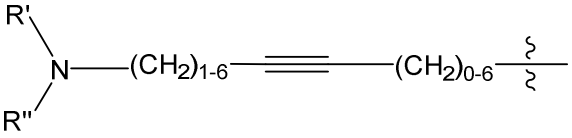
,


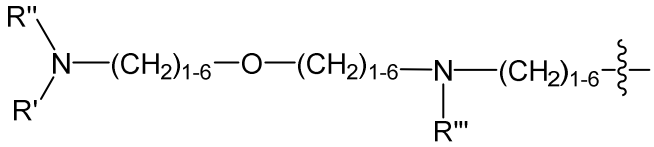
,


,


,


,


,


e


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} de cadeia linear, ramificada ou alifático cíclico, ou -(C=O)-R*, em que cada

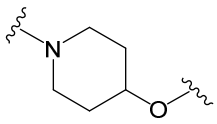
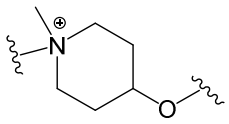
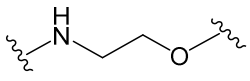
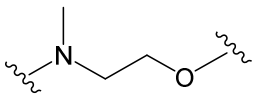
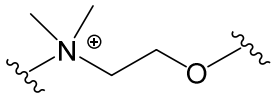
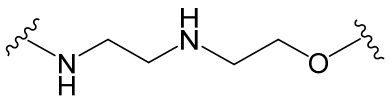
um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, SO_2R^*, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

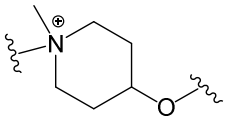
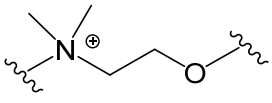
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos, e

em que o grupo Za é ligado ao ligante.

[0123] Deve-se entender que o grupo R_1 é uma ligação (isto é, R_1 está ausente), ou um grupo bivalente, isto é, R_1 com capacidade para se ligar ao -O- do análogo de rifamicina, bem como ao ligante.

[0124] Em uma modalidade, $-OR_1$ é -O- (isto é, R_1 está ausente),  ,  ,  ,  ,  , ou  .

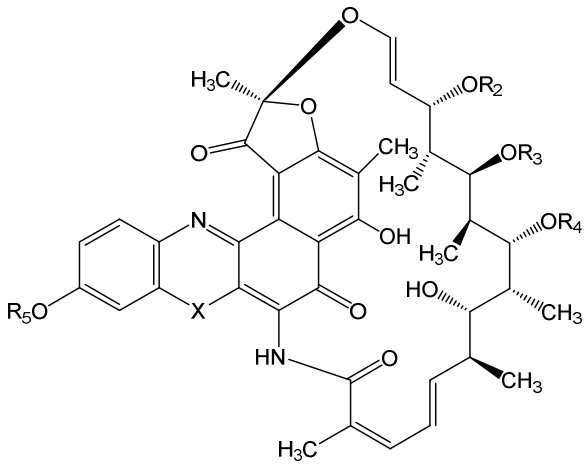
[0125] Em uma modalidade, X é -O-, e $-OR_1$ compreende uma amina terciária. Em algumas tais modalidades, $-OR_1$ é

 ou  .

[0126] Em algumas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem cargas de análogo de rifamicina ligante compreendem sais de amônio que têm um ou mais contraíons. Qualquer contraíon farmaceuticamente aceitável pode ser adequado. Por exemplo, em uma modalidade da revelação, um contraíon adequado pode ser um ânion selecionado a partir de F^-, Cl^-, Br^-, I^-, OH^-, $^-BF_4$, $CF_3SO_3^-$, sulfato monobásico, sulfato dibásico, fosfato monobásico, fosfato dibásico ou fosfato tribásico, NO_3^-, PF_6^-, NO_2^-, carboxilato, $C_eF_fSO_3^-$, (em que e=2-10 e f=2e+1), acetato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, besilato, bicarbonato, bitartarato, cansilato, carbonato, citrato, decanoato, edetato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolialarsanilato, hexanoato, hidrabamina, hidroxinaftoato, istionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, mucato, napsilato, octanoato, oleato, pamoato, pantotenato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tartarato, teoclato, tosilato ou trietio-iodeto.

[0127] Em algumas modalidades, R_a está ausente. Em algumas modalidades, R_a é -OH e está presente em uma ocorrência.

[0128] Em um aspecto, a presente revelação fornece um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conjugado por meio de um ligante ou através de um espaçador de ligante a um análogo de rifamicina que tem a estrutura da Fórmula (XXI):

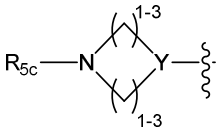
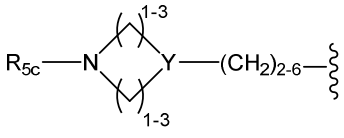


(XXI),

em que:

X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;

R_5 é selecionado a partir de uma ligação; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

 ; ou  ; em que **Y** é C ou N;

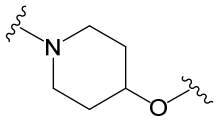
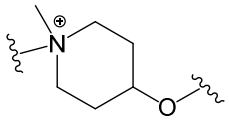
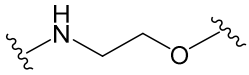
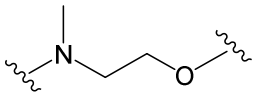
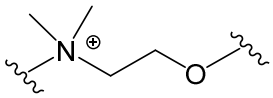
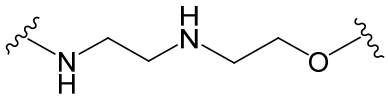
R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} de cadeia linear, ramificado ou alifático cíclico, ou -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e

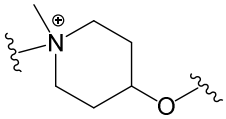
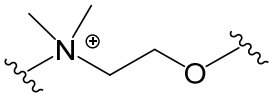
R_{5c} é uma ligação ou um hidrocarboneto C_1-C_8 alifático,

em que o grupo R_5 é ligado ao ligante.

[0129] Deve-se entender que o grupo R_5 é uma ligação (isto é, R_5 está ausente), ou um grupo bivalente, isto é, R_5 com capacidade para se ligar ao -O- de rifamicina bem como ao ligante.

[0130] Em uma modalidade, $-OR_5$ é -O- (isto é, R_5 está

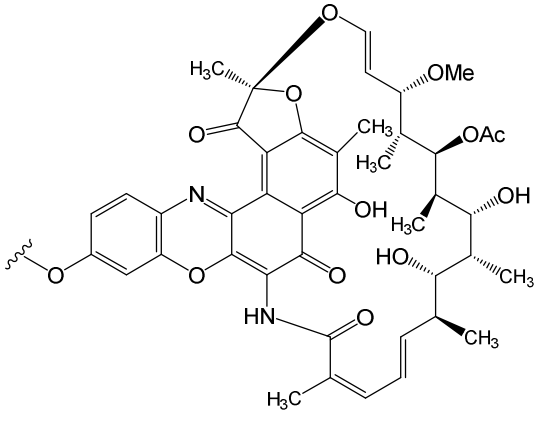
ausente),  ,  ,  ,  ,  , ou  .

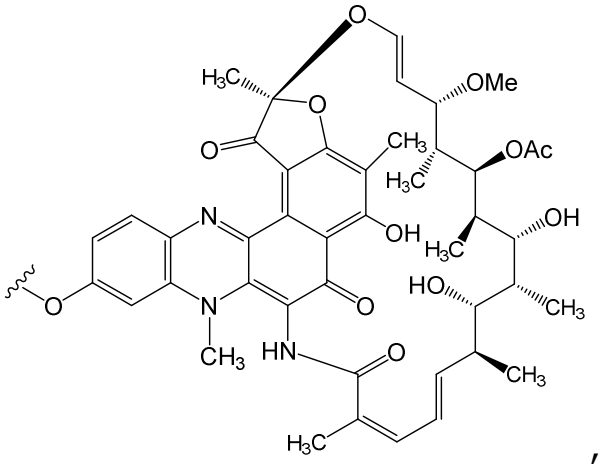
[0131] Em uma modalidade, X é O, e -OR_5 compreende uma amina terciária. Em algumas tais modalidades, -OR_5 é  ou  .

[0132] Em uma modalidade de qualquer um dos acima, R_2 é metila, etila, propila ou isopropila; R_3 é grupo CH_3-(C=O)-(acetil), CH_3CH_2-(C=O)-, $CH_3CH_2CH_2$-(C=O)-, ou $(CH_3)_2CH$-(C=O)-, e R_4 é hidrogênio.

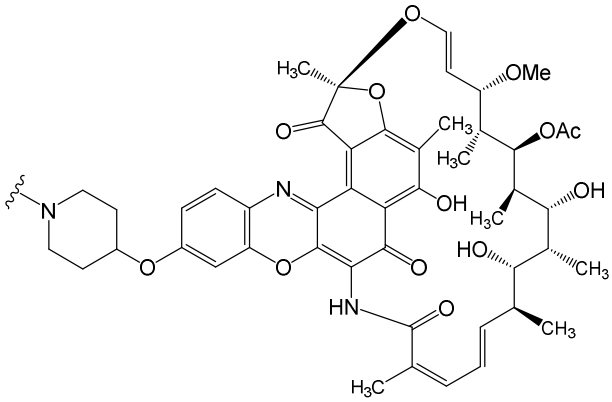
[0133] Em uma modalidade de qualquer um dos acima, R_2 é metila, R_3 é acetila, e R_4 é hidrogênio.

[0134] Em uma modalidade de qualquer um dos acima, o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:

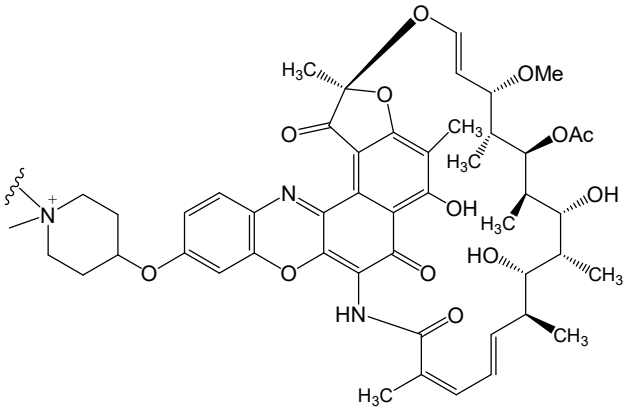
 ,



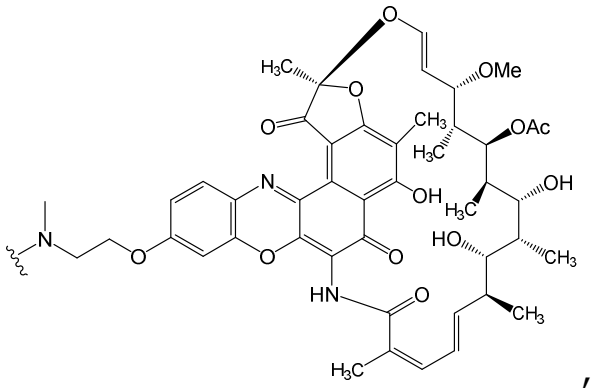
,



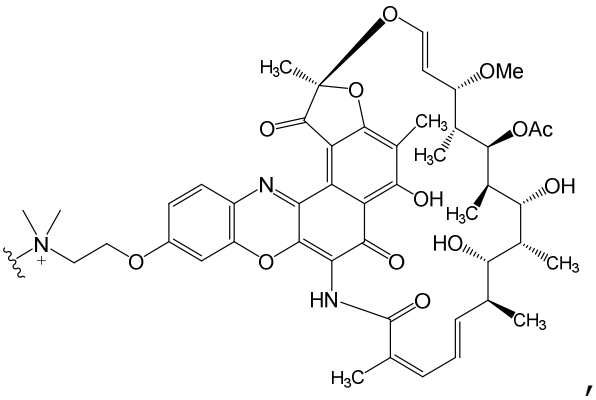
,



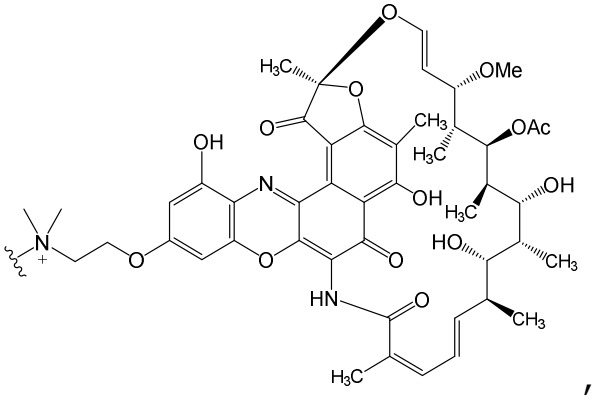
,



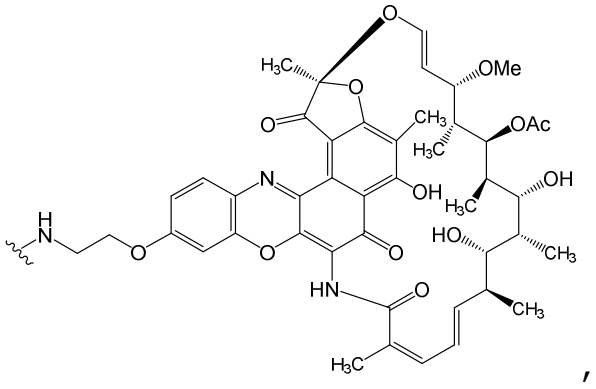
,



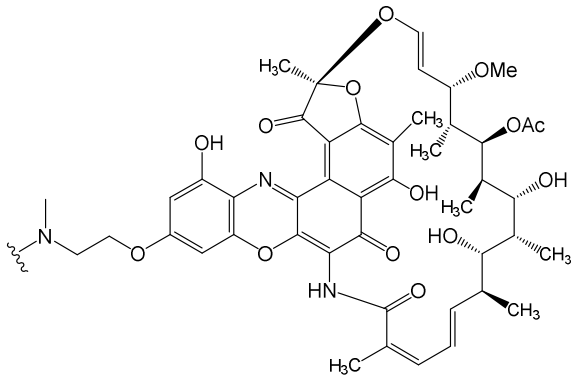
,



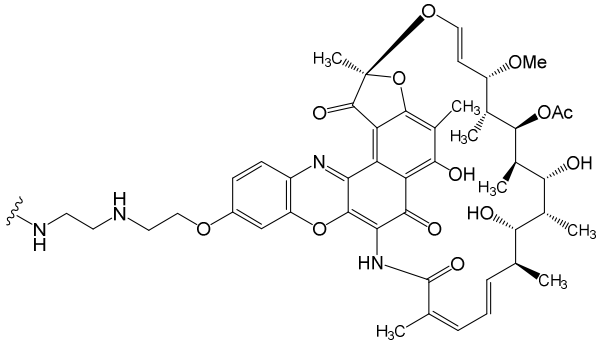
,



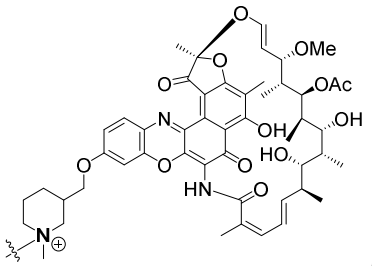
,



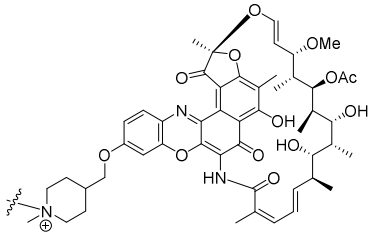
,



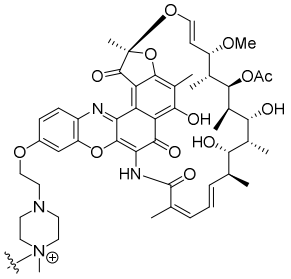
,



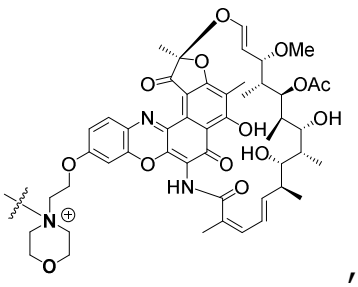
,



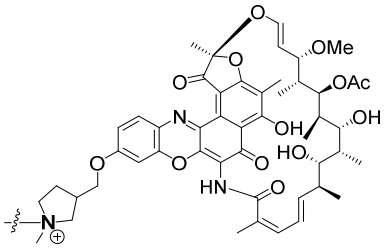
,



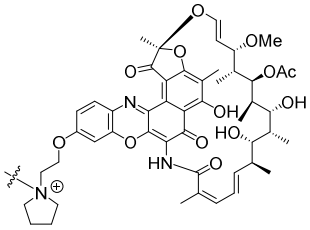
,



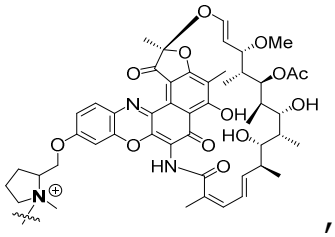
,



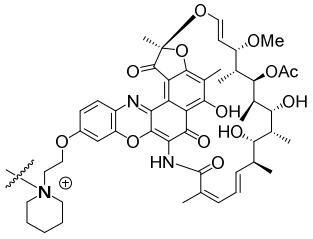
,



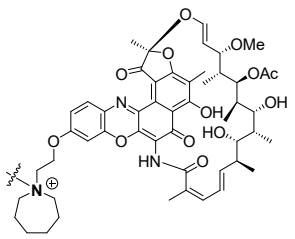
,



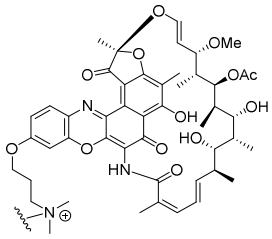
,



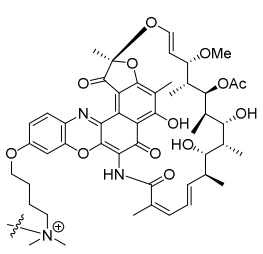
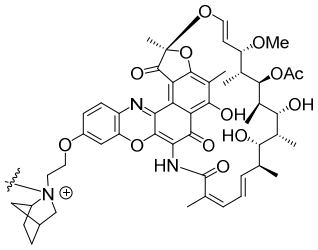
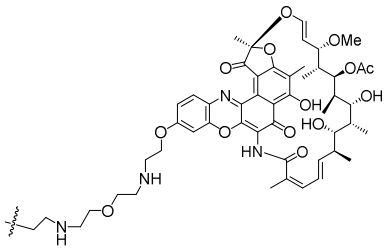
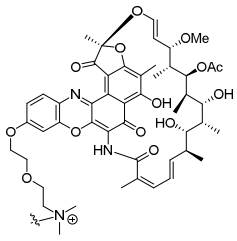
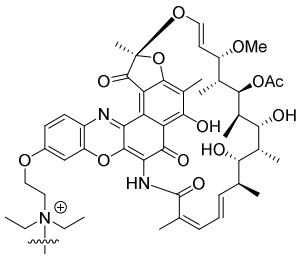
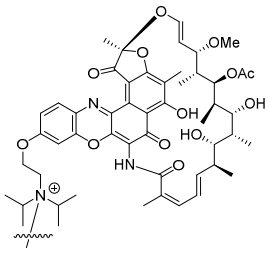
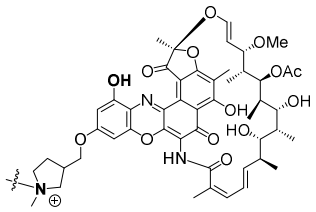
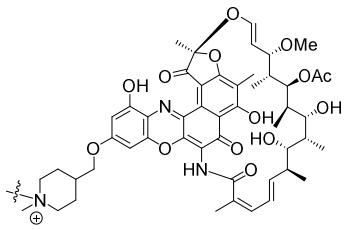
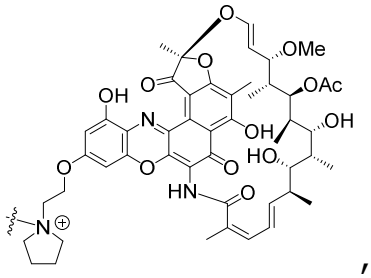
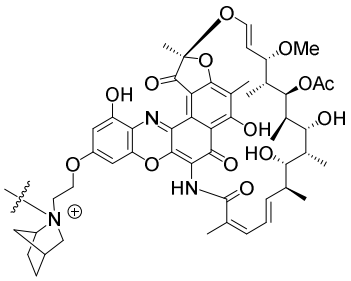
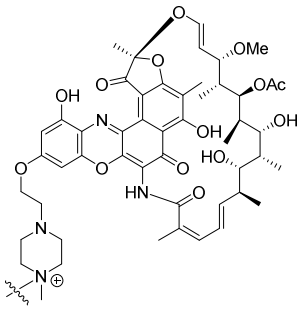
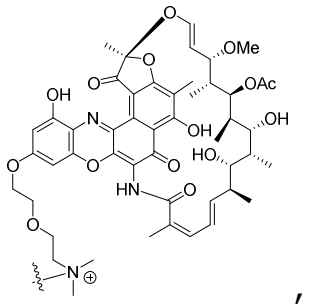
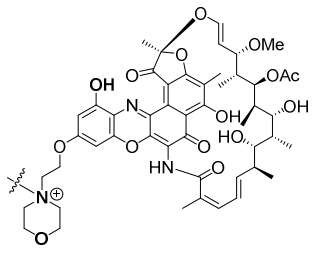
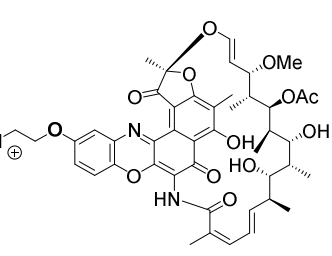
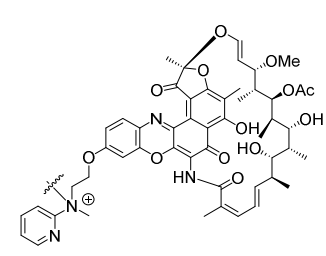
,



,



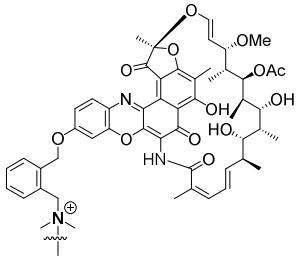
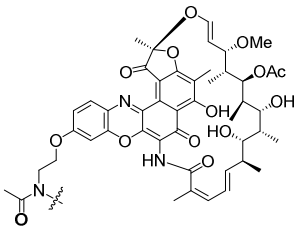
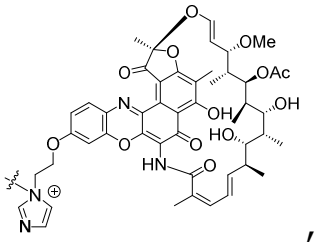
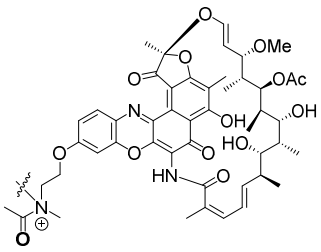
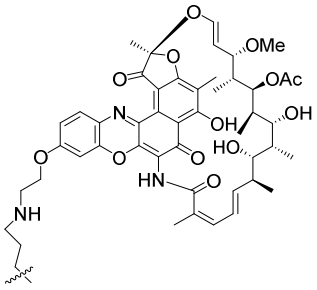
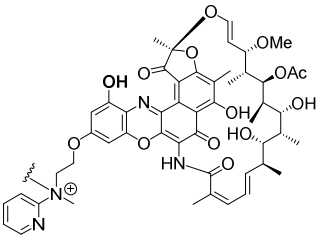
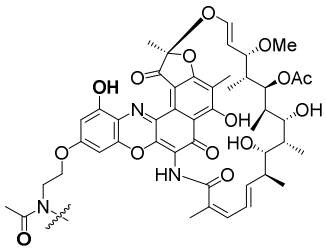
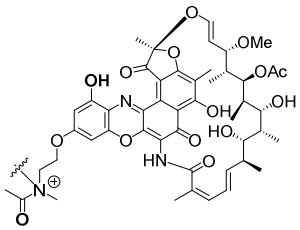
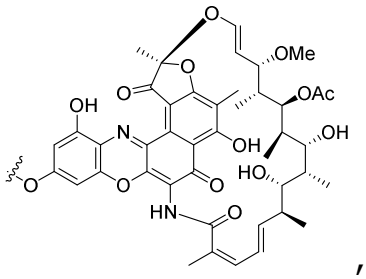
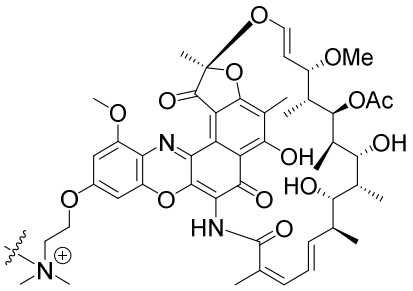
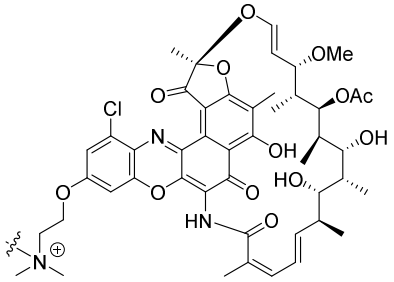
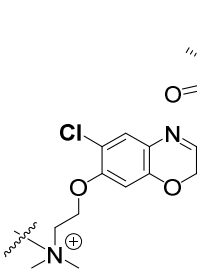
,

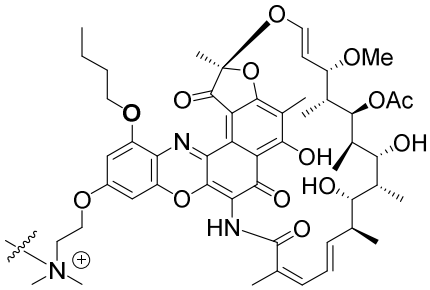
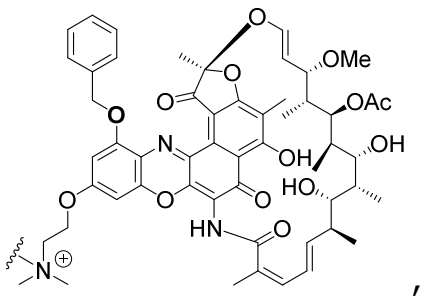
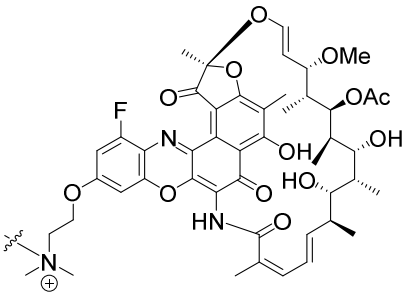
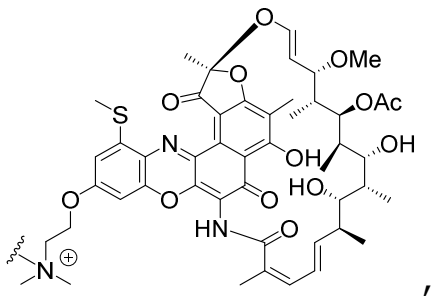
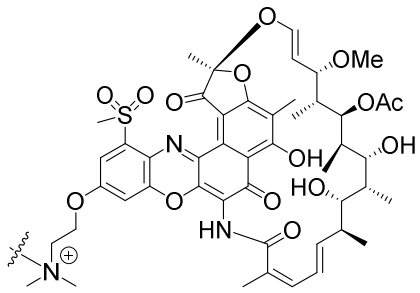
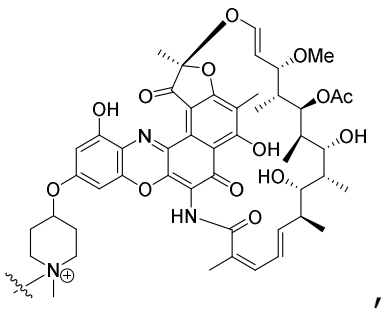
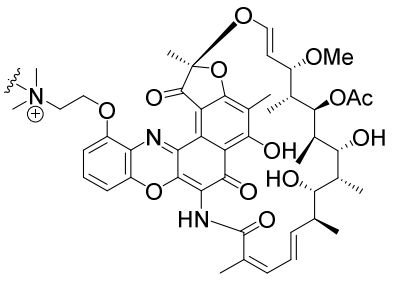
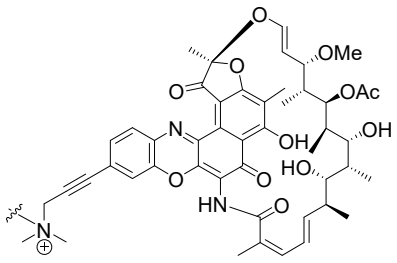
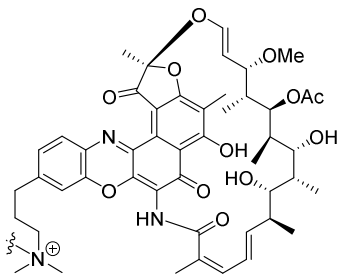

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

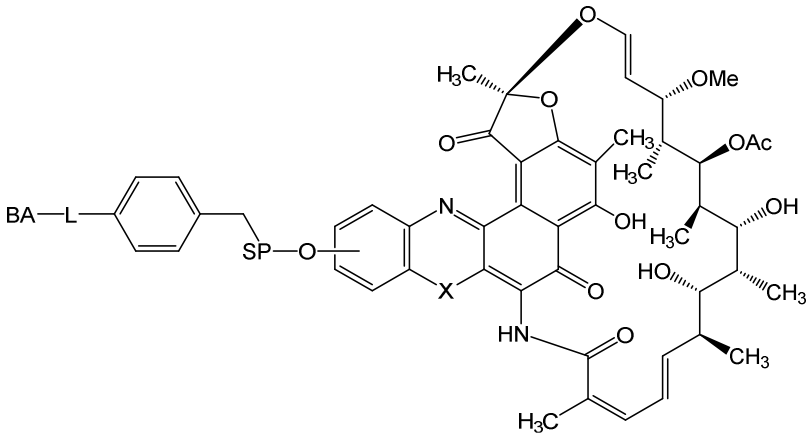
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

e

,

em que o  é a ligação ao ligante.

[0135] Em um aspecto, a presente revelação fornece um conjugado de anticorpo-fármaco que tem a estrutura da Fórmula (XXII):



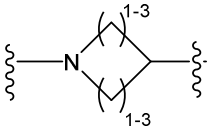
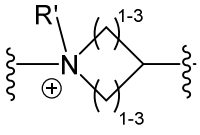
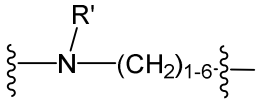
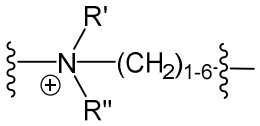
(XXII)

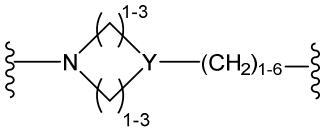
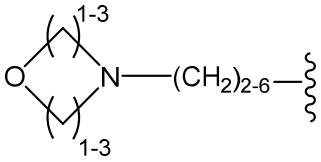
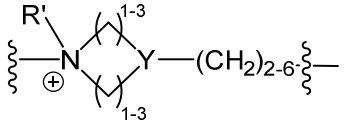
em que:

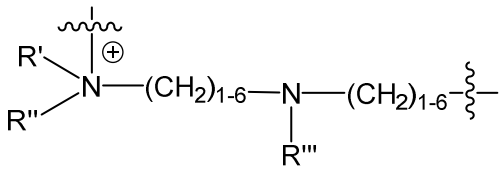
BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo;

L é um ligante;

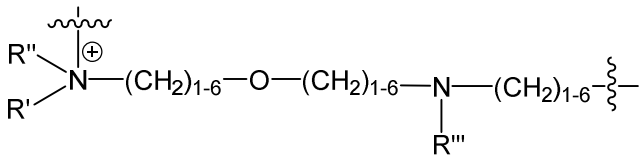
SP é um grupo espaçador selecionado a partir de


;

;

;

;


;

;

;



e



em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_6 alifático, e um grupo de proteção selecionado a partir de Fluorenilmetiloxicarbonila (FMOC) e *terc*-Butiloxicarbonila (BOC), ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

Y é C ou N;

R’ e R” são, independentemente em cada ocorrência, selecionados a partir de um hidrogênio e uma C_{1-6} alquila, e

X é selecionado a partir de -O-, -S-, e -NR*.

[0136] Em uma modalidade, o anticorpo é um anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9.

[0137] Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 4, 36, 52, 92 e 284;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 6, 38, 54, 94 e 286;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 8, 40, 56, 96 e 288;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 12, 44, 60, 100 e 292;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 14, 46, 62, 102 e 294; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 16, 48, 64, 104 e 296.

[0138] Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 52;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 56;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 60;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 64.

[0139] Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação N297Q.

[0140] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o

fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2A; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2A.

[0141] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 470, 476, 482 e 488;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 471, 477, 483 e 489;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 472, 478, 484 e 490;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 467, 473, 479 e 485;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 468, 474, 480 e 486; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 469, 475, 481, e 487.

[0142] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de

uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2B; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2B.

[0143] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 502, 508, 514, 520, 526, 532, 538, 544, 550, 556, 562, 568 e 574;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 503, 509, 515, 521, 527, 533, 539, 545, 551, 557, 563, 569 e 575;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 504, 510, 516, 522, 528, 534, 540, 546, 552, 558, 564, 570, 576 e 584;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 499, 505, 511, 517, 523, 529, 535, 541, 547, 553, 559, 565 e 571;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 500, 506, 512, 518, 524, 530, 536, 542, 548, 554, 560, 566 e 572; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 501, 507, 513, 519, 525, 531,

537, 543, 549, 555, 561, 567 e 573.

[0144] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a mutação V205C (numeração EU) na cadeia leve.

[0145] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é derivado de anticorpo 4497, descrito na Publicação de Pedido de Patente nº US 20140356375 (que é incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade). Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA é derivado de anticorpo 4497 e compreende ainda uma mutação V205C na cadeia leve.

[0146] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 de SEQ ID Nos: 568-569-570-565-566-567.

[0147] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (HCVR) de SEQ ID NOs: 586; e três regiões determinantes de complementaridade de cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (LCVR) de SEQ ID NO: 585.

[0148] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NOs: 586, e uma sequência de aminoácidos de LCVR de SEQ ID NO: 585.

[0149] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NOs: 602 e uma sequência de aminoácidos de cadeia

leve de SEQ ID NO: 587 ou SEQ ID NO: 589. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação V205C na cadeia leve.

[0150] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 3A; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 3A.

[0151] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 632, 652 e 672;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 634, 654 e 674;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 636, 656 e 676;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 640, 660 e 680;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 642 e 662; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 644, 664 e 683.

[0152] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a H435R e uma mutação Y436F (numeração EU) na cadeia pesada de Fc.

[0153] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (HCVR) de SEQ ID NOs: 630; e três regiões determinantes de complementaridade de cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (LCVR) de SEQ ID NO: 638. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 632-634-636-640-642-644.

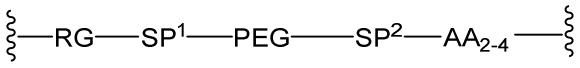
[0154] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NOs: 630; e uma sequência de aminoácidos de LCVR de SEQ ID NO: 638.

[0155] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NOs: 666 e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 668. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, compreende ainda uma mutação H435R e mutação Y436F (numeração EU) na cadeia pesada de Fc. Em uma modalidade, anticorpo anti-Proteína A compreende ainda uma

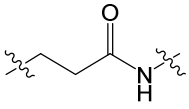
mutação C103S na cadeia leve. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto da presente revelação na posição de cadeia leve 103.

[0156] Em várias modalidades, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação C103S na cadeia leve.

[0157] As várias modalidades, o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto da presente revelação na posição 103 da cadeia leve.

[0158] Em uma modalidade, L é um ligante que tem a fórmula  , em que

RG é selecionado a partir de uma maleimida, uma N-hidróxi succinimida ou uma succinimida;

SP^1 e SP^2 são independentemente ausentes ou um grupo espaçador selecionado a partir do grupo que consiste em  ; C_{1-6} alquila, -NH-, -C(O)-, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$, $-(CH)_u-C(O)-NH-$, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$ e combinações dos mesmos, em que o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 4, o subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8 e o subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8;

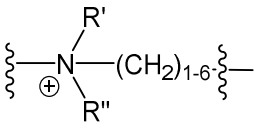
AA_{2-4} é uma unidade de peptídeo que compreende de 2 a 4 aminoácidos, e

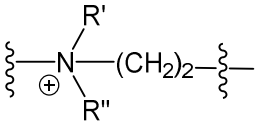
PEG é uma cadeia de polietileno glicol que compreende entre 1 e 30 resíduos de polietileno glicol.

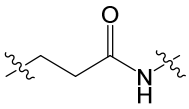
[0159] Em uma modalidade, AA_{2-4} é um dipeptídeo selecionado a partir de valina-citrulina; citrulina-valina;

valina-alanina; alanina-valina; valina-glicina, glicina-valina, ou alanina-glicina, alanina-alanina.

[0160] Em uma modalidade, AA_{2-4} é valina-citrulina.

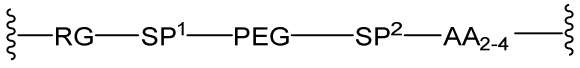
[0161] Em uma modalidade, SP é  e R’ e R” são, cada um, uma C_{1-6} alquila.

[0162] Em uma modalidade, SP é  e R’ e R” são, cada um, metila.

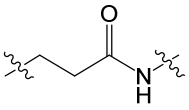
[0163] Em uma modalidade, SP^1 e SP^2 são, cada um,  .

[0164] Em uma modalidade, PEG compreende 8 unidades de polietileno glicol.

[0165] Em uma modalidade, BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo;

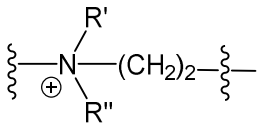
L é um ligante que tem a fórmula  , em que

RG é selecionado a partir de uma maleimida ou uma succinimida;

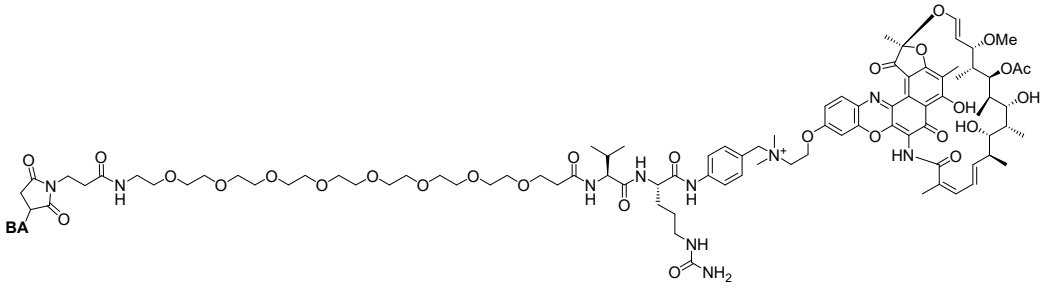
SP^1 e SP^2 são, cada um,  ;

AA_{2-4} é valina-citrulina;

PEG é uma cadeia de polietileno glicol que compreende 8 resíduos de polietileno glicol

SP é  e R’ e R” são, cada um, metila, e X é -O-.

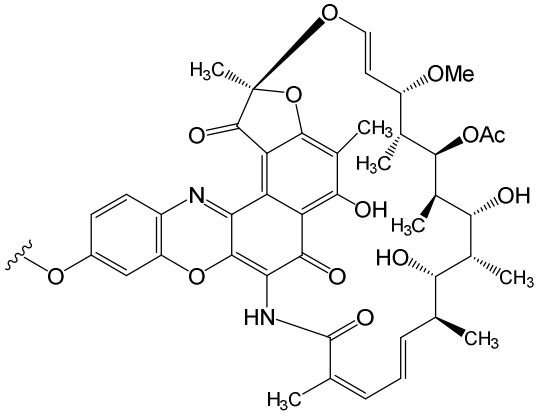
[0166] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco tem uma estrutura:



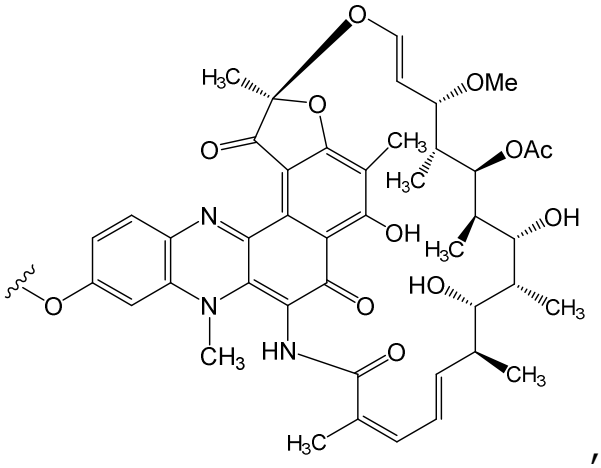
,

em que BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

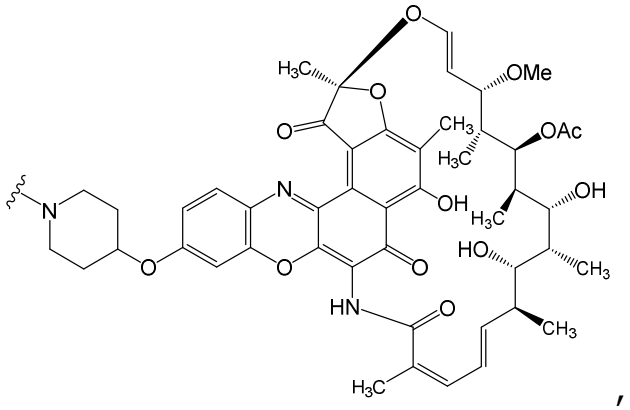
[0167] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é conjugado, diretamente ou através de um ligante ou um espaçador de ligante, a uma carga que tem a estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em:



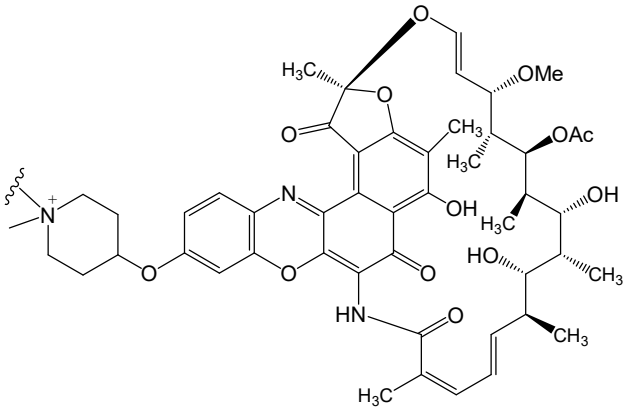
,


O
H3C
O
OMe
O
CH3
OAc
H3C
N
OH
OH
H3C
O
N
O
HO
CH3
CH3
HN
O
H3C
CH3

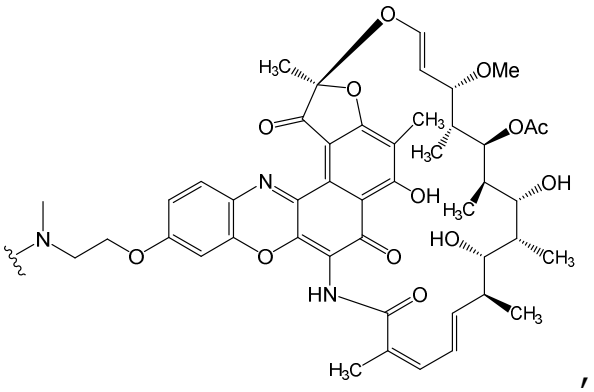
,


O
H3C
O
OMe
O
CH3
OAc
H3C
N
OH
OH
H3C
O
O
HO
CH3
HN
O
CH3
H3C

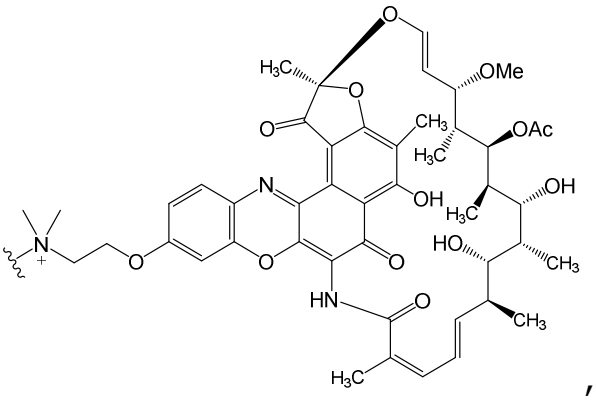
,


O
H3C
O
OMe
O
CH3
OAc
H3C
N+
OH
OH
H3C
O
O
HO
CH3
HN
O
CH3
H3C

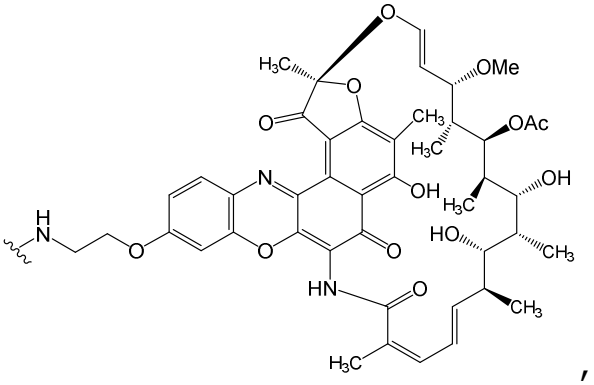
,



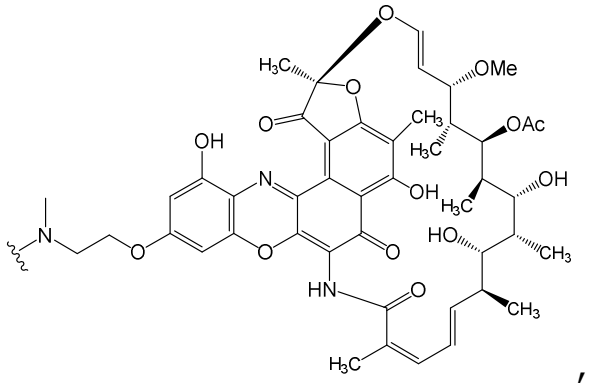
,



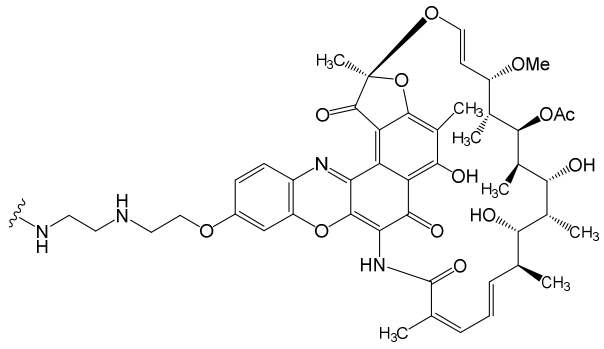
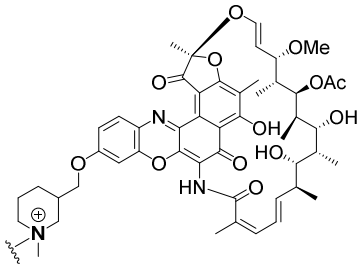
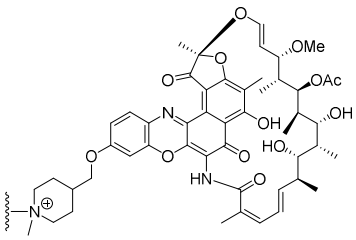
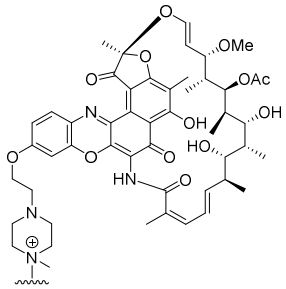
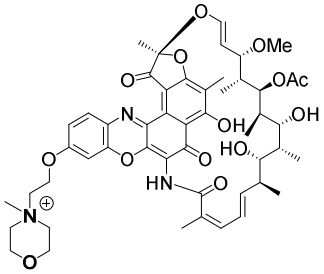
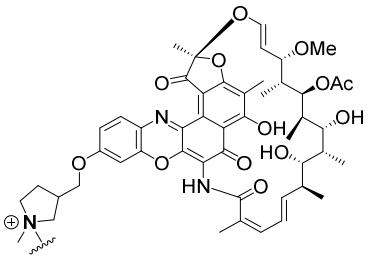
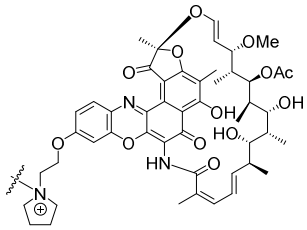
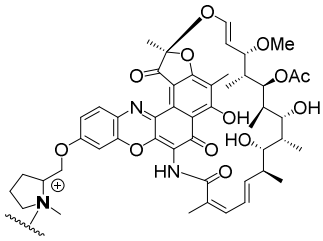
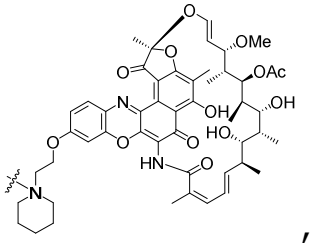
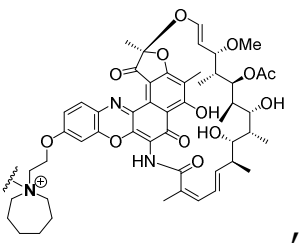
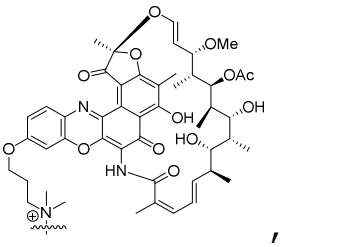
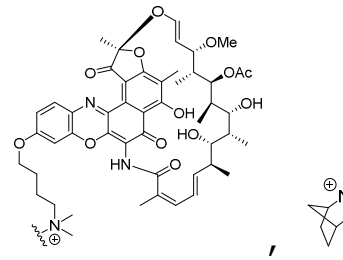
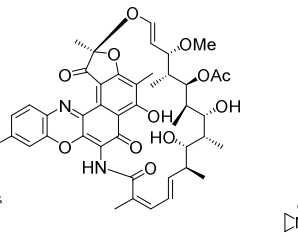
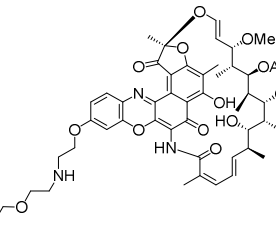
,



,



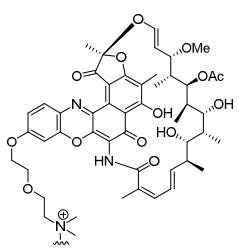
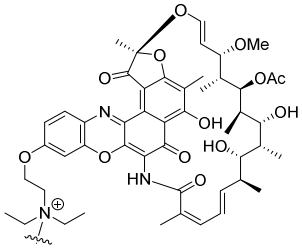
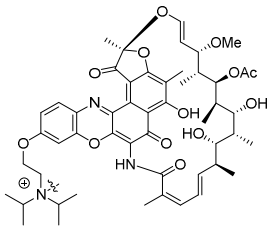
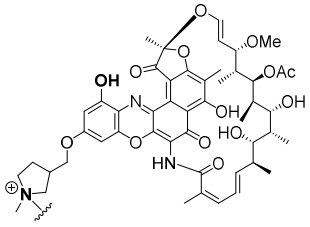
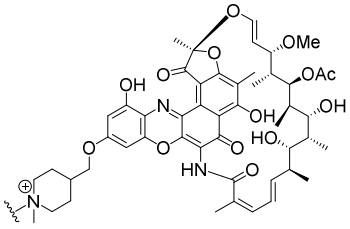
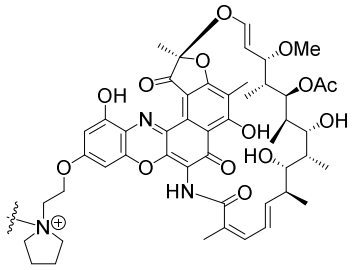
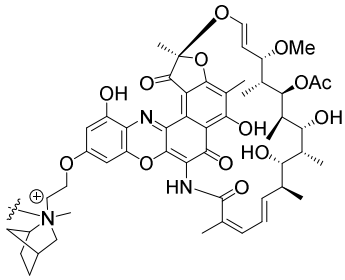
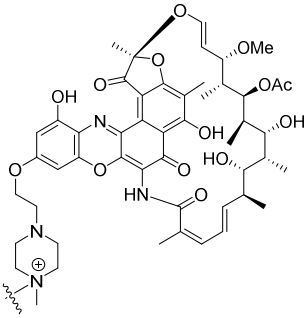
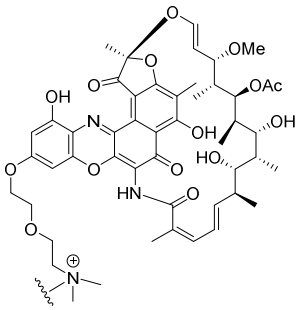
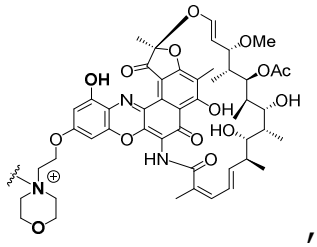
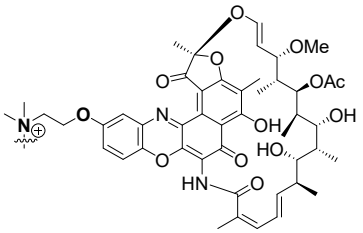
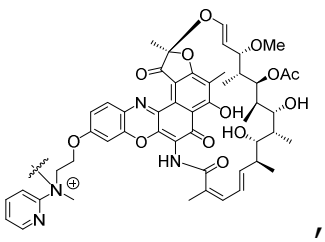
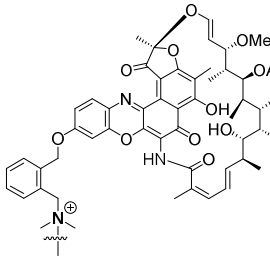
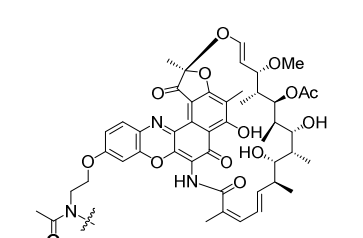
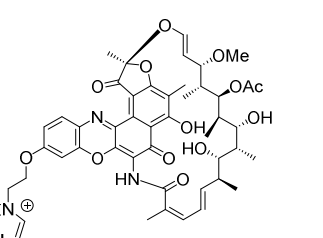
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

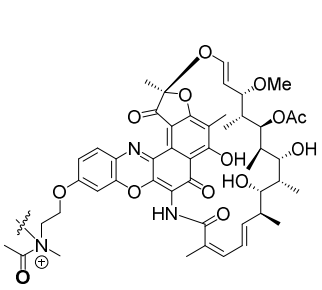
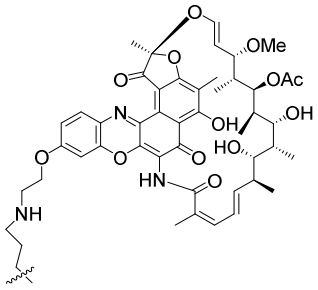
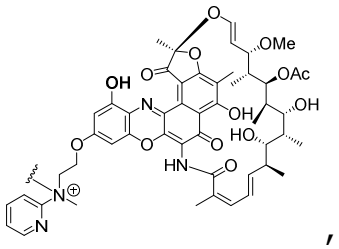
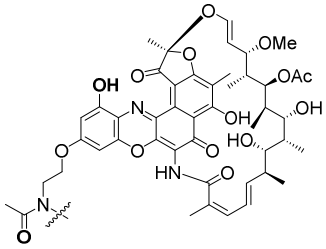
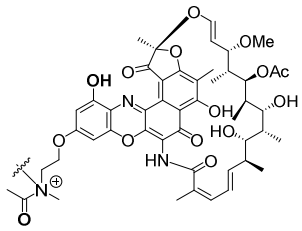
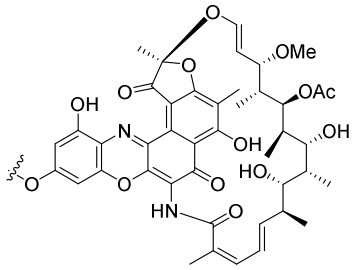
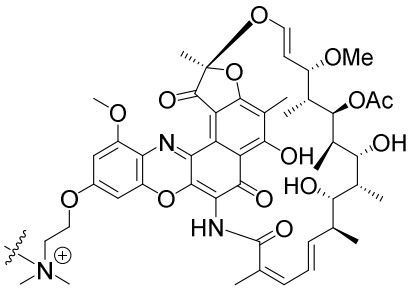
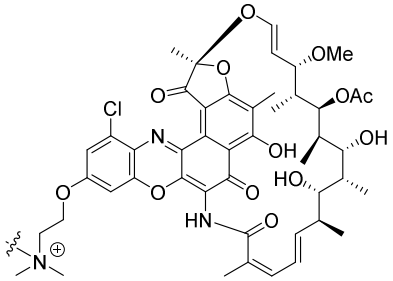
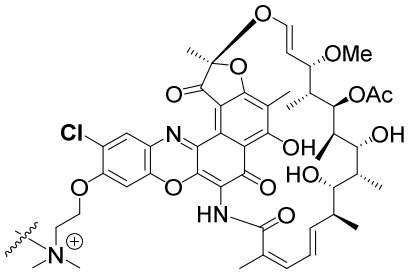
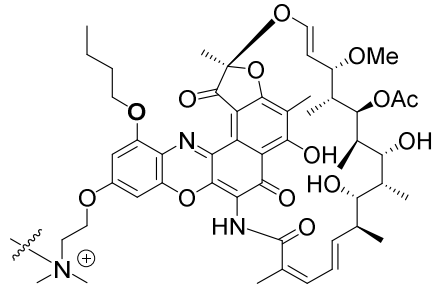
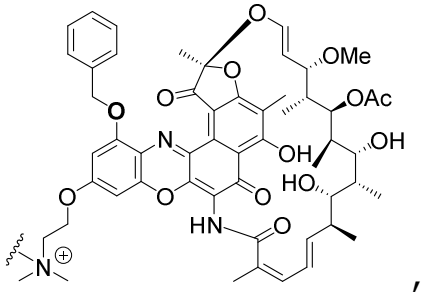
,

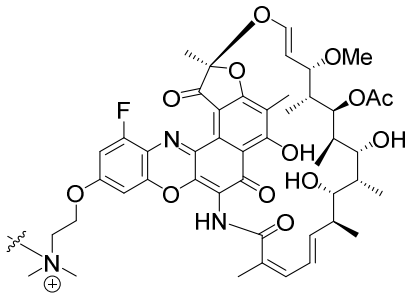
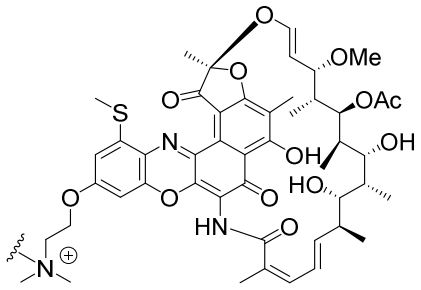
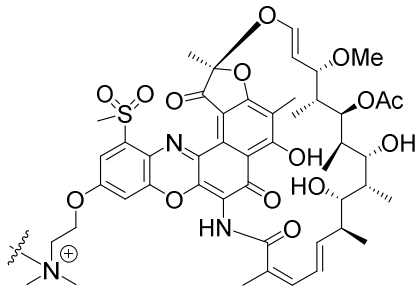
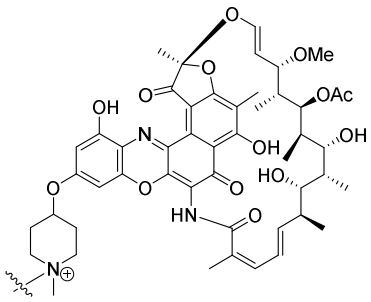
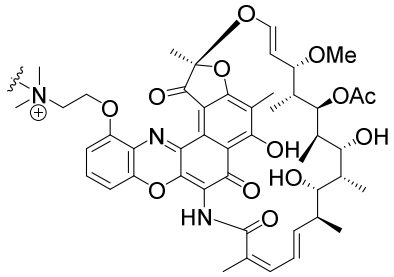
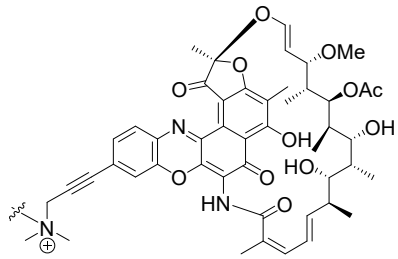
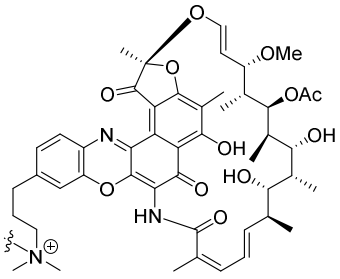

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

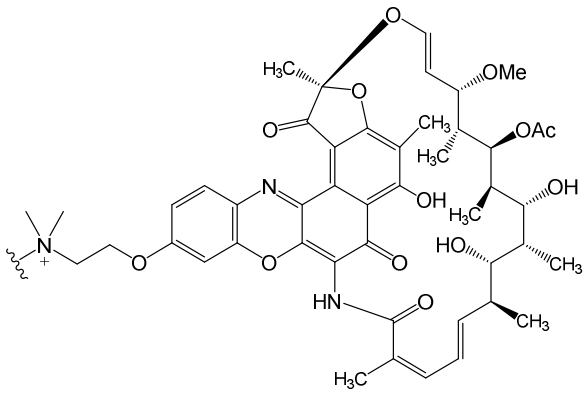
,

,

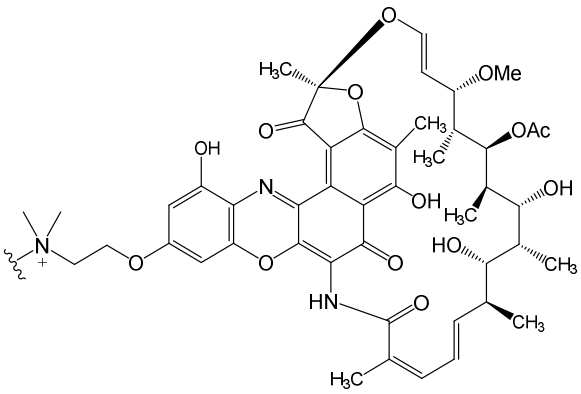

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



,

,

,

,

e

.

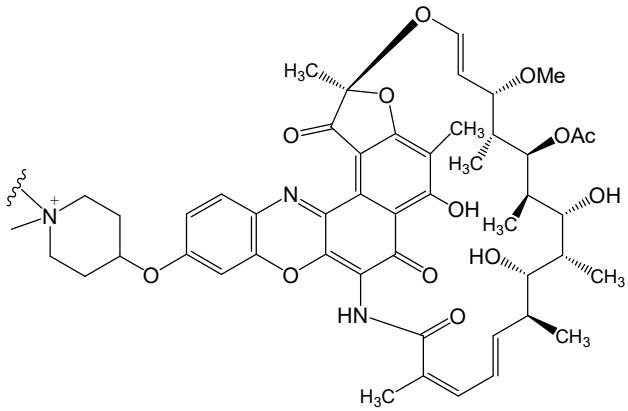
[0168] Em uma modalidade, a carga tem uma estrutura selecionada a partir de:



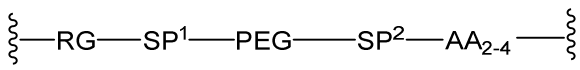
,



e

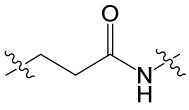


.

[0169] Em uma modalidade, a carga é conjugada através de um ligante, em que o ligante que tem a estrutura:  , em que

RG é selecionado a partir de uma maleimida ou uma succinimida;

SP^1 e SP^2 são independentemente ausentes ou um grupo

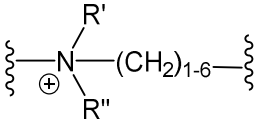
espaçador selecionado a partir do grupo que consiste em  ; C_{1-6} alquila, -NH-, -C(O)-, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$, $-(CH)_u-C(O)-NH-$, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$ e combinações dos mesmos, em que o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 4, o subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8 e o subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8;

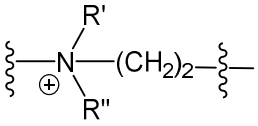
AA_{2-4} é uma unidade de peptídeo que compreende de 2 a 4 aminoácidos, e

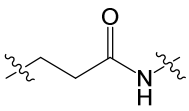
PEG é uma cadeia de polietileno glicol que compreende entre 1 e 30 resíduos de polietileno glicol.

[0170] Em uma modalidade, AA_{2-4} é um dipeptídeo selecionado a partir de valina-citrulina; citrulina-valina; valina-alanina; alanina-valina; valina-glicina ou glicina-valina.

[0171] Em uma modalidade, AA_{2-4} é valina-citrulina.

[0172] Em uma modalidade, SP é  e R’ e R” são, cada um, uma C_{1-6} alquila.

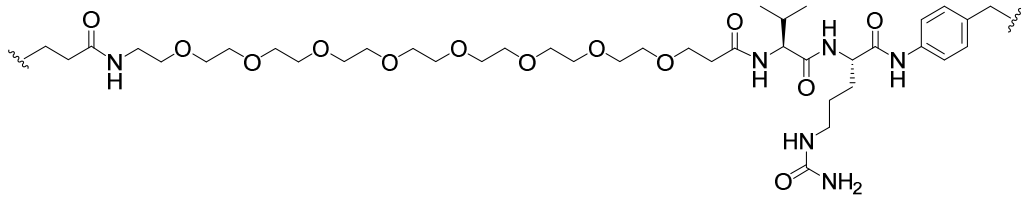
[0173] Em uma modalidade, SP é  e R’ e R” são, cada um, metila.

[0174] Em uma modalidade, SP^1 e SP^2 são, cada um,  .

[0175] Em uma modalidade, PEG compreende 8 unidades de

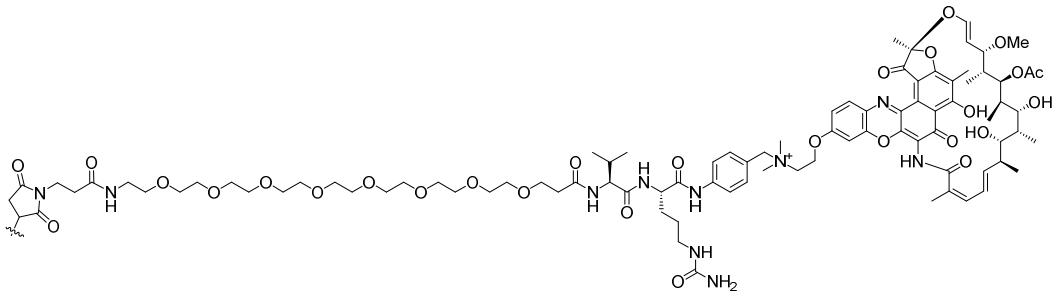
polietileno glicol.

[0176] Em uma modalidade, a carga é conjugada através de um ligante que tem a estrutura:



.

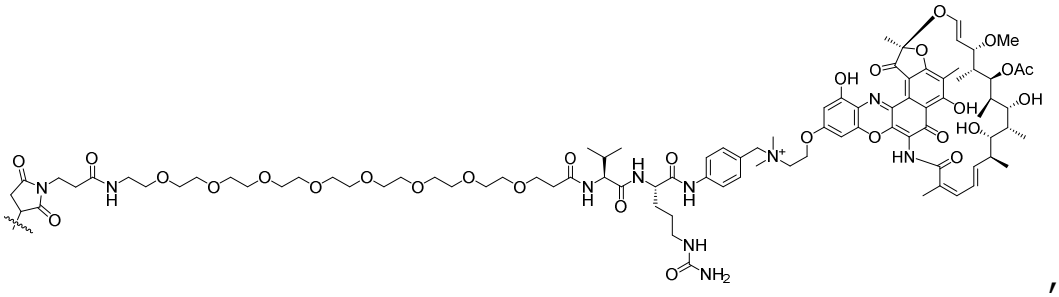
[0177] Em uma modalidade, a carga é conjugada através de um ligante, em que a carga de ligante que tem a estrutura:



,

em que o ⌇—— é a ligação ao anticorpo ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[0178] Em uma modalidade, a carga é conjugada através de um ligante, em que a carga de ligante que tem a estrutura:



,

em que o ⌇—— é a ligação ao anticorpo ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[0179] Em uma modalidade, o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que se liga ao receptor

sequestrante de macrófago 1 (MSR1) compreende: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9.

[0180] Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 4, 36, 52, 92 e 284;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 6, 38, 54, 94 e 286;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 8, 40, 56, 96 e 288;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 12, 44, 60, 100 e 292;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 14, 46, 62, 102 e 294; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 16, 48, 64, 104 e 296.

[0181] Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 52;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 56;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 60;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 64.

[0182] Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação N297Q.

[0183] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2A; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2A.

[0184] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 470, 476, 482 e 488;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 471, 477, 483 e 489;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma

sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 472, 478, 484 e 490;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 467, 473, 479 e 485;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 468, 474, 480 e 486; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 469, 475, 481, e 487.

[0185] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2B; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2B.

[0186] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 502, 508, 514, 520, 526, 532, 538, 544, 550, 556, 562, 568 e 574;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 503, 509, 515, 521, 527, 533, 539, 545, 551, 557, 563, 569 e 575;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma

sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 504, 510, 516, 522, 528, 534, 540, 546, 552, 558, 564, 570, 576 e 584;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 499, 505, 511, 517, 523, 529, 535, 541, 547, 553, 559, 565 e 571;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 500, 506, 512, 518, 524, 530, 536, 542, 548, 554, 560, 566 e 572; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 501, 507, 513, 519, 525, 531, 537, 543, 549, 555, 561, 567 e 573.

[0187] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a mutação V205C (numeração EU) na cadeia leve.

[0188] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é derivado de anticorpo 4497, descrito na Publicação de Pedido de Patente nº US 20140356375 (que é incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade). Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA é derivado de anticorpo 4497 e compreende ainda uma mutação V205C na cadeia leve.

[0189] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 de SEQ ID Nos: 568-569-570-565-566-567.

[0190] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA ou

fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (HCVR) de SEQ ID NOs: 586; e três regiões determinantes de complementaridade de cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (LCVR) de SEQ ID NO: 585.

[0191] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NOs: 586, e uma sequência de aminoácidos de LCVR de SEQ ID NO: 585.

[0192] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NOs: 602 e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 587 ou SEQ ID NO: 589. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação V205C na cadeia leve.

[0193] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 3A; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 3A.

[0194] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência

de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 632, 652 e 672;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 634, 654 e 674;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 636, 656 e 676;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 640, 660 e 680;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 642 e 662; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 644, 664 e 683.

[0195] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a H435R e uma mutação Y436F (numeração EU) na cadeia pesada de Fc.

[0196] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a H435R e uma mutação Y436F (numeração EU) na cadeia pesada de Fc.

[0197] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (HCVR) de SEQ ID NOs: 630;

e três regiões determinantes de complementaridade de cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (LCVR) de SEQ ID NO: 638. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 632-634-636-640-642-644.

[0198] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NOs: 630; e uma sequência de aminoácidos de LCVR de SEQ ID NO: 638.

[0199] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NOs: 666 e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 668. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, compreende ainda uma mutação H435R e mutação Y436F (numeração EU) na cadeia pesada de Fc. Em uma modalidade, anticorpo anti-Proteína A compreende ainda uma mutação C103S na cadeia leve. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto da presente revelação na posição de cadeia leve 103.

[0200] Em várias modalidades, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação C103S na cadeia leve.

[0201] As várias modalidades, o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto da presente revelação na posição 103 da cadeia leve.

[0202] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de prevenção ou inibição de crescimento de uma

bactéria que compreende administrar uma quantidade eficaz de um conjugado de anticorpo-fármaco como descrito no presente documento.

[0203] Em uma modalidade, a bactéria é uma bactéria Gram positiva.

[0204] Em uma modalidade, a bactéria é uma bactéria resistente à penicilina.

[0205] Em uma modalidade, a bactéria é *Staphylococcus aureus*.

[0206] Em uma modalidade, a bactéria é selecionada a partir de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA) e *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina (MSSA).

[0207] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um conjugado de anticorpo-fármaco, como descrito no presente documento.

[0208] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana Gram positiva.

[0209] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana resistente à penicilina.

[0210] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção por *Staphylococcus aureus*.

[0211] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é selecionada a partir de uma infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), uma infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA) e uma

infecção *Staphylococcus aureus* de suscetível à meticilina (MSSA).

[0212] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana intracelular.

[0213] Em uma modalidade, o indivíduo é um ser humano.

[0214] Em uma modalidade, o método compreende ainda administrar um segundo agente terapêutico.

[0215] Em uma modalidade, o segundo agente terapêutico é um segundo antibiótico.

[0216] Em uma modalidade, o segundo antibiótico é eficaz contra *Staphylococcus aureus*.

[0217] Em uma modalidade, o segundo antibiótico é selecionado a partir de um aminoglicosídeo, uma beta-lactama, um macrolídeo, um peptídeo cíclico, uma tetraciclina, uma fluoroquinolina, uma fluoroquinolona e uma oxazolidinona.

[0218] Em uma modalidade, o segundo antibiótico é selecionado a partir de clindamicina, novobiocina, retapamulina, daptomicina, sitafloxacina, teicoplanina, triclosano, naptfridona, radezolida, doxorrubicina, ampicilina, vancomicina, imipenem, doripenem, gemcitabina, dalbavancina e azitromicina.

[0219] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco é administrado ao indivíduo oral, tópica, intranasal, intravenosa, intramuscular ou subcutaneamente.

[0220] Em ainda outro aspecto, a presente revelação fornece um método de prevenção ou tratamento de celulite, bacteremia, dermonecrose, infecção da pálpebra, infecção ocular, conjuntivite neonatal, osteomielite, impetigo, furúnculos, síndrome de pele escaldada, intoxicação

alimentar, pneumonia, infecção cirúrgica, infecção do trato urinário, infecção por queimadura, meningite, endocardite, septicemia, síndrome de choque tóxico, artrite séptica, mastite, infecção associada a uma articulação prostética, infecção associada a um cateter, ou infecção associada a um implante, em um indivíduo que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade de tratamento eficaz dos compostos, os conjugados de anticorpo-fármaco, ou o composições farmacêuticas como descrito no presente documento.

[0221] Esses e outros aspectos da presente revelação se tornarão evidentes àquele versado na técnica após uma leitura da seguinte descrição detalhada da revelação, incluindo as reivindicações anexas.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0222] A **Figura 1** é uma plotagem dos resultados do ensaio de inibição de crescimento de *S. aureus* conduzido com análogos de rifamicina, de acordo com a revelação.

[0223] A **Figura 2** é um gráfico de barras dos resultados do ensaio de extermínio intracelular de *S. aureus* conduzido com análogos de rifamicina, de acordo com a revelação.

[0224] A **Figura 3** é uma plotagem dos resultados do ensaio de extermínio intracelular de *S. aureus* conduzido com análogos de rifamicina, de acordo com a revelação.

[0225] A **Figura 4** é uma representação esquemática do modelo de infecção por *S. aureus* no dia quatro.

[0226] A **Figura 5** é uma plotagem de unidades de formação de colônia de ADCs Anti-*Staphylococcus aureus*, de acordo com a revelação em um ensaio de extermínio intracelular usando células THP.

[0227] A **Figura 6** retrata a carga renal de *S. aureus* média

em camundongos tratados com ncADC de controle de isótipo e Ab-Antibiótico anti-WTA (conjugados de anticorpo-fármaco), de acordo com a revelação a 2 mg/kg em combinação com vancomicina.

[0228] A **Figura 7** retrata a carga renal de *S. aureus* média em camundongos tratados com ncADC de controle de isótipo e Ab-Antibiótico anti-Proteína A, de acordo com a revelação a 2 mg/kg em combinação com vancomicina.

[0229] A **Figura 8** retrata a carga renal de *S. aureus* média em camundongos tratados com ncADC de controle de isótipo e Ab-Antibiótico anti-WTA, de acordo com a revelação a 5 mg/kg em combinação com vancomicina.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0230] As modalidades detalhadas da presente revelação são reveladas no presente documento; no entanto, deve ser entendido que as modalidades reveladas são meramente ilustrativas da revelação que pode ser incorporada em várias formas. Além disso, cada um dos exemplos determinados em conexão as várias modalidades da revelação são destinadas a ser ilustrativo e não restritivo. Portanto, detalhes funcionais e estruturais específicos revelados no presente documento não devem ser interpretados como limitativos, mas meramente como uma base representativa para ensinar um elemento versado na técnica a empregar de várias formas a presente revelação.

Definições

[0231] Salvo se definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento têm o mesmo significado que aquele comumente entendido por um indivíduo de habilidade comum na técnica a que essa revelação

pertence.

[0232] Conforme usado neste relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares “um”, “uma”, “a” e “o” incluem várias referências a menos que o contexto indique claramente o contrário. Desse modo, por exemplo, uma referência a “um método” inclui um ou mais métodos e/ou etapas do tipo descrito no presente documento e/ou que se tornarão aparentes para aqueles que são versados na técnica mediante a leitura desta revelação.

[0233] Os termos “tratar” ou “tratamento” de um estado, transtorno ou condição incluem: (1) prevenir, atrasar ou reduzir a incidência e/ou a probabilidade da aparência de pelo menos um sintoma clínico ou subclínico do estado, distúrbio ou condição que se desenvolve em um indivíduo que pode ser afligido com ou ter pré-disposição para o estado, distúrbio ou condição, mas ainda não experimentou ou exibiu sintomas clínicos ou subclínicos do estado, distúrbio ou condição; ou (2) inibir o estado, distúrbio ou condição, isto é, deter, reduzir ou atrasar o desenvolvimento da doença ou uma reincidência da mesma ou pelo menos um sintoma clínico ou subclínico da mesma; ou (3) aliviar a doença, isto é, causar a regressão do estado, distúrbio ou condição ou pelo menos um dentre seus sintomas clínicos ou subclínicos. O benefício para um indivíduo a ser tratado é estatisticamente significativo ou pelo menos perceptível para o paciente ou para o médico.

[0234] Um “sujeito” ou “paciente” ou “indivíduo” ou “animal”, como usado no presente documento, se refere a humanos, animais veterinários (por exemplo, gatos, cães, vacas, cavalos, ovelha, porcos, etc.) e modelos animais

experimentais de doenças (por exemplo, camundongos, ratos). Em uma modalidade, o indivíduo é um ser humano.

[0235] Como usado no presente documento, o termo “eficaz” aplicado à dose ou à quantidade se refere àquela quantidade de um composto ou composição farmacêutica que é suficiente para resultar em uma atividade desejada mediante a administração a um indivíduo em necessidade da mesma. Nota-se que quando uma combinação de ingredientes ativos é administrada, a quantidade eficaz da combinação pode ou não incluir as quantidades de cada ingrediente que seria eficaz se administradas individualmente. A quantidade exata exigida variará de indivíduo a indivíduo, dependendo das espécies, idade e condição geral do indivíduo, da gravidade da condição que é tratada, do fármaco ou fármacos particulares empregados, do modo de administração e similares.

[0236] A frase "farmaceuticamente aceitável", como usado em conjunto com as composições da revelação, se refere a entidades moleculares e outros ingredientes de tais composições que são fisiologicamente toleráveis e tipicamente não produzem reações indesejáveis quando administradas a um mamífero (por exemplo, um humano). De preferência, o termo “farmaceuticamente aceitável” significa aprovado por uma agência reguladora do Governo Federal ou um governo estadual ou listado na Farmacopeia dos EUA ou outra farmacopeia reconhecida de modo geral para uso em mamíferos e, mais particularmente, em humanos.

[0237] A frase “quantidade terapeuticamente eficaz”, como usada no presente documento, se refere a uma quantidade que produz o efeito desejado para o qual essa é administrada. A quantidade exata dependerá do propósito do tratamento, e

será determinável pelo técnico versado no assunto usando técnicas conhecidas (consultar, por exemplo, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

[0238] As faixas podem ser expressas no presente documento como “cerca de” ou “aproximadamente” um valor particular e/ou a “cerca de” ou “aproximadamente” outro valor particular. Quando tal faixa for expressa, será incluído outra modalidade a partir do um valor particular e/ou ao outro valor particular.

[0239] O termo “que compreende” ou “que contém” ou “que inclui” significa que pelo menos o composto, elemento, partícula ou etapa do método nomeados está presente em uma composição ou artigo ou método, mas não exclui a presença de outros compostos, materiais, partículas ou etapas do método, mesmo se os outros tais compostos, materiais, partículas ou etapas do método tiveram a mesma função como aqueles nomeados.

[0240] Os compostos da presente revelação incluem aqueles descritos de modo geral no presente documento, e são adicionalmente ilustrados pelas classes, subclasses e espécies reveladas no presente documento. Como usado no presente documento, as seguintes definições devem ser aplicadas, salvo indicação contrária. Para os propósitos dessa revelação, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Edição. Adicionalmente, os princípios gerais de química orgânica são descritos em “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, e “March's Advanced Organic

Chemistry”, 5ª Edição, Editores: Smith, M.B. e March, J., John Wiley & Sons, Nova York: 2001, cujos conteúdos integrais são incorporados ao presente documento a título de referência. A química de grupos de proteção pode ser encontrada, por exemplo, em Wuts e Greene, *Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edição, John Wiley & Sons: Nova York, 2006.

[0241] O termo “hidrocarboneto” é usado no presente documento para abranger radicais de hidrocarboneto (referidos de outro modo como “grupos”) que compreendem carbono e hidrogênio e também abrange derivados dos mesmos em um ou mais carbonos foram substituídos por qualquer heteroátomo, como oxigênio, nitrogênio, enxofre e fósforo. O hidrocarboneto da presente revelação é opcionalmente substituído por oxigênio, nitrogênio, enxofre e fósforo que contém grupos ou por halogênios sem limitação. O termo hidrocarboneto abrange grupos alifáticos cíclicos, multicíclicos, ramificados ou de cadeia linear, bem como grupos aromáticos e heteroaromáticos, como discutido em maiores detalhes abaixo.

[0242] O termo “opcionalmente substituído” tem o mesmo significado que o elemento substituído “compreende ainda 0-n” do elemento opcional, em que n é um número inteiro, de modo geral, de 0-20, ou de 0-10 ou de 1-3. Por exemplo, quando um hidrocarboneto alifático compreende opcionalmente um ou mais heteroátomos, esse teria o mesmo significado que o hidrocarboneto alifático que compreende ainda 0 - 20 heteroátomos.

[0243] O termo “alifático” ou “grupo alifático”, como usado no presente documento, significa uma cadeia de

hidrocarboneto de cadeia linear (isto é, não ramificado), ramificada, substituída ou não substituída que é completamente saturada ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, ou um hidrocarboneto monocíclico, bicíclico ou tricíclico que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromática (também denominada no presente documento as “carbociclo”, “cicloalifática” ou “cicloalquila”), que tem um ponto de união simples ao restante da molécula e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, grupos alifáticos compreendem uma combinação (um híbrido) de um hidrocarboneto de cadeia linear e um alifático cíclico. Em algumas modalidades, grupos alifáticos compreendem uma combinação de um hidrocarboneto de cadeia linear e um alifático cíclico. Salvo caso especificação contrária, os grupos alifáticos contêm 1-30 átomos de carbono alifáticos. Em algumas modalidades, grupos alifáticos contêm 1-20 átomos de carbono alifáticos. Em outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1-10 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1-6 átomos de carbono alifáticos, e em ainda outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1, 2, 3, ou 4 átomos de carbono alifáticos. Os grupos alifáticos adequados incluem, porém sem limitação, grupos alquila, alquenila, alquinila substituídos ou não substituídos, lineares ou ramificados e combinações/híbridos dos mesmos, como (cicloalquil)alquila, (cicloalquenil)alquila ou (cicloalquil)alquenila. Hidrocarbonetos alifáticos simples incluem metila, etila, propila, butila, t-butila, n-butila, pentila e assim por diante.

[0244] Os termos “cíclico alifático”, “alifático cíclico”, “carbocíclico”, “alicíclico” ou “cicloalifático”, como usado no presente documento, se referem a estruturas de anéis monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos alifáticas cíclicas saturadas ou parcialmente insaturadas, como descrito no presente documento, que tem de 3 a 14 membros, em que o sistema de anel alifático é opcionalmente substituído, como definido acima e descrito no presente documento. Grupos cicloalifáticos incluem, sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, ciclo-heptila, ciclo-heptenila, ciclo-octila, ciclo-octenila, norbornila, adamantila e ciclo-octadienila. Em algumas modalidades, a ciclocalquila tem 3-6 carbonos. As estruturas cíclicas alifáticas também incluem anéis alifáticos que são fusionadas a um ou mais anéis aromáticos ou não aromáticos, como deca-hidronaftila ou tetra-hidronaftila, em que no radical ou ponto de união está no anel alifático. Em algumas modalidades, grupo cíclico alifático é bicíclico. Em algumas modalidades, um grupo carbocíclico é tricíclico. Em algumas modalidades, um grupo cíclico alifático é policíclico. Em algumas modalidades, o grupo policíclico alifático é uma estrutura espirocíclica que apresenta uma estrutura torcida de dois ou mais anéis (um sistema de anel), no qual 2 ou 3 anéis são ligados juntamente por um átomo comum. Em outra modalidade, o grupo policíclico alifático é uma estrutura bicíclica fusionada em que dois anéis compartilham dois átomos adjacentes, isto é, os anéis compartilham uma ligação covalente, isto é, os chamados átomos cabeça de ponte são diretamente conectados (por exemplo, α-tujeno e decalina).

Em algumas modalidades a estrutura policíclica alifática é uma estrutura bicíclica ligada em que, por exemplo, dois anéis compartilham três ou mais átomos, separando os dois átomos cabeça de ponte por uma ponte que contém pelo menos um átomo. Por exemplo, norbornano, também conhecido como biciclo[2.2.1]heptano, pode ser considerado como um par de anéis de ciclopentano, em que cada um compartilha três dos seus cinco átomos de carbono. Em algumas modalidades, “cíclico alifático” (ou “carbociclo” ou “cicloalquila”) se referem a um hidrocarboneto C_3-C_8 monocíclico ou um hidrocarboneto bicíclico C_6-C_{12} que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático, que tem um ponto de união simples ao restante da molécula, ou um hidrocarboneto tricíclico C_9-C_{16} que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático, que tem um ponto de união simples ao restante da molécula.

[0245] Como usado no presente documento, o termo “alquila” é fornecido com seu significado comum na técnica e pode incluir grupos alifáticos saturados, incluindo grupos alquila de cadeia linear, grupos alquila de cadeia ramificada, grupos cicloalquila, grupos cicloalquila substituídos por alquila, e grupos alquila substituídos por cicloalquila. Em determinadas modalidades, uma alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada tem cerca de 1-20 átomos de carbono em sua estrutura principal (por exemplo, C_1-C_{20} para cadeia linear, C_2-C_{20} para cadeia ramificada), e alternativamente, cerca de 1-10 átomos de carbono, ou cerca de 1 a 6 átomos de carbono. Em algumas modalidades, um anel de cicloalquila tem de cerca de 3-10 átomos de carbono em

sua estrutura de anel em que tais anéis são monocíclicos ou bicíclicos, e alternativamente, cerca de 5, 6 ou 7 carbonos na estrutura de anel. Em algumas modalidades, um grupo alquila pode ser um grupo alquila inferior, em que um grupo alquila inferior compreende 1-4 átomos de carbono (por exemplo, C_1-C_4 para alquilas inferiores de cadeia linear).

[0246] Como usado no presente documento, o termo “alquenila” se refere a um grupo alquila, como definido no presente documento, que tem uma ou mais ligações duplas.

[0247] Como usado no presente documento, o termo “alquinila” se refere a um grupo alquila, como definido no presente documento, que tem uma ou mais ligações triplas.

[0248] O termo “heteroalquila” é fornecido em seu significado comum na técnica e se refere a grupos alquila como descrito no presente documento em que um ou mais átomos de carbono são substituídos com um heteroátomo (por exemplo, halogênio, oxigênio, nitrogênio, enxofre e similares). Exemplos de grupos heteroalquila incluem, porém sem limitação, alcóxi, poli(etileno glicol)-, amino substituído por alquila, tetra-hidrofuranila, piperidinila, morfolinila, etc.

[0249] Como usado no presente documento, “aromático” se refere a um anel monocíclico ou policíclico, aromático ou heteroaromático que pode ter de 5 a 20 átomos de anel, e opcionalmente, pode ter de 1 a 20 substituintes de heteroátomo. Em algumas modalidades, os grupos aromáticos podem ter opcionalmente de 1 a 10 substituintes de heteroátomo. Em algumas modalidades, os grupos aromáticos podem ter opcionalmente de 1 a 5 substituintes de heteroátomo. Em algumas modalidades, os grupos aromáticos

são anéis aromáticos monocíclicos ou policíclicos, como ciclopentadienila, fenila, naftila ou antracenila. Em algumas modalidades, grupos aromáticos são anéis aromáticos monocíclicos ou policíclicos que têm de 5 a 10 átomos de anel. Em algumas modalidades, os grupos aromáticos são anéis aromáticos monocíclicos que contêm de 5 a 6 átomos de carbono, como fenila e ciclopentadienila. Em uma modalidade particular, um grupo aromático é um grupo fenila.

[0250] O termo “arila” usado sozinho ou como parte de uma fração maior como em “aralquila”, “aralcóxi” ou “ariloxialquila”, se refere a sistemas de anel monocíclico ou bicíclico que têm um total de cinco a quatorze membros de anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático e em que cada anel no sistema contêm 3 a 7 membros de anel. O termo “arila” pode ser usado intercambiavelmente com o termo “anel de arila”. Em determinadas modalidades da presente revelação, “arila” se refere a um sistema de anel aromático que inclui, porém sem limitação, fenila, bifenila, naftila, binaftila, antracila e similares, que podem portar um ou mais substituintes. Também é incluído no escopo do termo “arila”, visto que o mesmo é usado no presente documento, é um grupo no qual um anel aromático é fusionado a um ou mais anéis não aromáticos, como indanila, ftalimidila, naftimidila, fenantridinila ou tetra-hidronaftila e similares.

[0251] Os termos “hidrocarboneto heteroaromático”, “heteroarila” e “heteroar-”, usados em separado como parte de uma fração maior, por exemplo, “heteroaralquila”, ou “heteroaralcóxi”, se referem a grupos que têm 5 a 10 átomos de anel (isto é, monocíclico ou bicíclico), em algumas

modalidades 5, 6, 9, ou 10 átomos de anel. Em algumas modalidades, tais anéis têm 6, 10, ou 14 π elétrons compartilhados em um arranjo cíclico; e têm, além dos átomos de carbono, de um a cinco heteroátomos. O termo “heteroátomo” se refere a um nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, e inclui qualquer forma oxidada de nitrogênio ou enxofre, e qualquer forma quaternizada de um nitrogênio básico. Grupos hidrocarboneto ou heteroarila heteroaromáticos incluem, sem limitação, tienila, furanila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, indolizinila, purinila, naftiridinila e pteridinila. Em algumas modalidades, uma heteroarila é um grupo heterobiarila, como bipiridila e similares. Os termos “heteroarila” e “heteroar-”, como usado no presente documento, também inclui grupos nos quais um anel heteroaromático é fusionado a uma ou mais anéis de arila, cicloalifáticos ou heterocíclicos, em que o radical ou o ponto de união está no anel heteroaromático. Exemplos não limitantes incluem indolila, isoindolila, benzotienila, benzofuranila, dibenzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, quinolila, isoquinolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 4H—quinolizinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila e pirido[2,3-b]-l,4-oxazin-3(4H)-ona. Um grupo heteroarila pode ser monocíclico, bicíclico, tricíclico, tetracíclico e/ou de outra forma policíclico. O termo “heteroarila” pode ser usado intercambiavelmente com

os termos “anel de heteroarila”, “grupo heteroarila”, ou “heteroaromático”, qualquer um de tais termos inclui anéis que são opcionalmente substituídos. O termo “heteroaralquila” se refere a um grupo alquila substituída por uma heteroarila, em que as porções alquila e heteroarila são, independentemente, substituídas de forma opcional.

[0252] Como usado no presente documento, os termos “heterociclo”, “heterocíclico”, “radical heterocíclico” e “anel heterocíclico” são usados intercambiavelmente e se referem a uma fração monocíclica de 5 a 7 membros ou heterocíclica bicíclica de 7-10 membros que é saturada ou parcialmente saturada, e tem, além dos átomos de carbono, um ou mais, preferencialmente um a quatro, heteroátomos, como definido acima. Quando usado em referência ao átomo de anel de um heterociclo, o termo “nitrogênio” inclui um nitrogênio substituído.

[0253] Um anel heterocíclico pode ser fixado a seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta em uma estrutura estável e qualquer um dos átomos de anel pode ser opcionalmente substituído. Exemplos de tais radicais heterocíclicos saturados ou parcialmente insaturados incluem, sem limitação, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila de tetra-hidrotiofenila, piperidinila, pirrolinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, deca-hidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila e quinuclidinila. Os termos “heterociclo”, “heterociclila”, “anel de heterociclila”, “grupo heterocíclico”, “fração heterocíclica” e “radical heterocíclico”, são usados

intercambiavelmente no presente documento, e também incluem grupos nos quais um anel de heterociclila é fusionado a um ou mais anéis de arila, heteroarila ou cicloalifáticos, como indolinila, 3H-indolila, cromanila, fenantridinila ou tetra-hidroquinolinila. Um grupo heterociclila pode ser monocíclico, bicíclico, tricíclico, tetracíclico e/ou de outra forma policíclico. O termo “heterociclilalquila” se refere a um grupo alquila substituída por uma heterociclila, em que as porções de alquila e heterociclila são, independentemente, substituídas de forma opcional.

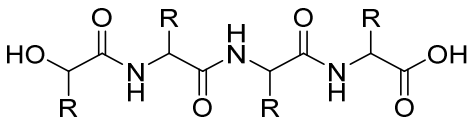
[0254] Como usado no presente documento, o termo “parcialmente insaturado” se refere a uma fração de anel que inclui pelo menos uma ligação dupla ou tripla. O termo “parcialmente insaturado” se destina a abranger anéis que têm múltiplos sítios de insaturação, mas não se destina a incluir frações de arila ou heteroarila, como definido no presente documento.

[0255] O termo “heteroátomo” significa um ou mais dentre oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou silício (incluindo, qualquer forma oxidada de nitrogênio, enxofre, fósforo ou silício; a forma quaternizada de qualquer nitrogênio básico ou; um nitrogênio substituível de um anel heterocíclico.

[0256] O termo “insaturado”, como usado no presente documento, significa que uma fração tem uma ou mais unidades de insaturação. O termo “halogênio” significa F, Cl, Br ou I; o termo “haleto” se refere a um radical ou substituinte de halogênio, a saber, -F, -Cl, -Br, ou -I. Como usado no presente documento, "haloalquila" se refere a alquila, como definido acima, em que a alquila inclui pelo menos um

substituinte selecionado a partir de um halogênio, por exemplo, flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) ou iodo (I). Exemplos de haloalquila incluem, porém sem limitação, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CCl_2F$ e $-CCl_3$.

[0257] O termo “grupo de proteção”, como usado no presente documento, se refere a grupos introduzidos em uma molécula por modificação química de um grupo funcional, como um amino ou álcool, a fim de obter quimiosseletividade em uma reação química subsequente. Em uma modalidade não limitante, grupos de proteção podem incluir 1-cloroetil carbonila (ACE), acetoíla, benzila (Bn), benzilóxi carbonila (CBz), formila, metil carbonila, trifluoroacetila, t-butóxi carbonila (Boc) e fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc). Em outra modalidade não limitante, grupos de proteção incluem grupo arbobenzilóxi (Cbz), p-Metoxibenzil carbonila (Moz ou MeOZ), *terc*-Butiloxicarbonila (BOC), 9-Fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc), Acetila (Ac), Benzoíla (Bz), Benzila (Bn), p-Metoxibenzila (PMB), 3,4-Dimetoxibenzila (DMPM), p-Metoxifenila (PMP), Tosila (Ts), Troc (cloroformato de tricloroetila), Sulfonamidas, como Nosila e Nps. Em uma modalidade não limitante adicional, os grupos de proteção incluem grupos β-Metoxietoximetil éter (MEM), Dimetoxitritila, [bis-(4-metoxifenil)fenilmetil] (DMT), Metoximetil éter (MOM), [(4-Metoxifenil)difenilmetil] de metoxitritila (MMT), Metiltiometil éter, Pivaloíla (Piv), Tetra-hidropiranila (THP), Tetra-hidrofurano (THF), Tritila (trifenilmetila, Tr), Silil éter (TMS), *terc*-butildimetilsilil (TBDMS), tri-iso-propilsililoximetila (TOM), e tri-isopropilsilil (TIPS) éteres), TBDMS e TOM; Metil éteres e etoxietil éteres (EE).

[0258] Como usado no presente documento, o termo “O-aminoácido” ou “HO-aminoácido” designa um aminoácido em que o grupo amino nativo na terminação N de um aminoácido ou uma sequência de aminoácidos foi substituído com um grupo oxigênio ou hidroxila, respectivamente. Por exemplo, “O-XXXX” ou “HO-XXXX” se destina a designar uma sequência de aminoácidos (XXXX) em que o grupo amino nativo na terminação N foi substituído com um grupo oxigênio ou hidroxila, respectivamente (por exemplo,  , em que cada R é uma cadeia lateral de aminoácido). De modo semelhante, os termos “resíduo de O-aminoácido” ou “resíduo de HO-aminoácido” se refere à fração química em um composto que permanece após uma reação química. Por exemplo, “resíduo de O-aminoácido” ou “resíduo de HO-aminoácido” se refere ao produto de um acoplamento de acoplamento de amida ou peptídeo de um O-aminoácido ou um HO-aminoácido a um parceiro de acoplamento adequado; em que, por exemplo, uma molécula de água é expelida após o acoplamento de amida ou peptídeo do O-aminoácido ou do HO-aminoácido, resultando no produto que tem o resíduo de O-aminoácido ou um resíduo de HO-aminoácido incorporado ao mesmo.

[0259] A designação de um aminoácido ou resíduo de aminoácido sem especificar sua estereoquímica se destina a abranger a forma L do aminoácido, a forma D do aminoácido ou uma mistura racêmica das mesmas.

[0260] Como descrito no presente documento, os compostos da revelação podem conter frações “opcionalmente substituídas”. Em geral, o termo “substituído”,

independentemente de ser precedido pelo termo “opcionalmente” ou não, significa que um ou mais hidrogênios da fração designada são substituídos com um substituinte adequado. Salvo indicação contrária, um grupo “opcionalmente substituído” pode ter um substituinte adequado em cada posição substituível do grupo, e quando mais que uma posição em qualquer dada estrutura pode ser substituída com mais que um substituinte selecionado a partir de um grupo especificado, em que o substituinte pode ser o mesmo ou diferente em todas as posições. As combinações de substituintes previstos por essa revelação são, preferencialmente, aquelas que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente viáveis. O termo “estável”, como usado no presente documento, se refere a compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos a condições para permitir suas produções, detecções, e, em determinadas modalidades, suas recuperações, purificações e usos para um ou mais dentre os propósitos revelados no presente documento.

[0261] Salvo caso estabelecido de outro modo, as estruturas retratadas no presente documento também devem incluir todas as formas isoméricas (por exemplo, enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais)) da estrutura; por exemplo, as configurações de R e S para cada centro assimétrico, (Z) e (E) isômeros de ligação dupla, e (Z) e (E) isômeros conformacionais. Portanto, isômeros estereoquímicos simples bem como misturas enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais) dos presentes compostos estão no escopo da revelação.

[0262] Salvo caso estabelecido de outro modo, todas as formas tautoméricas dos compostos da revelação estão no escopo da revelação.

[0263] Adicionalmente, salvo se indicado de outro modo, as estruturas representadas no presente documento também são destinadas a incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, os compostos que têm as presentes estruturas, exceto para a substituição de hidrogênio por deutério ou trítio ou a substituição de um carbono para um carbono enriquecido por ^{11}C- ou ^{13}C- ou ^{14}C, ou a substituição de um oxigênio por um oxigênio enriquecido por ^{17}O- ou ^{18}O, ou a substituição de um nitrogênio por um nitrogênio enriquecido por ^{15}N estão no escopo dessa revelação.

[0264] Deve ser entendido que a menção de uma ou mais etapas do método não excluem a presença de etapas adicionais do método ou etapas intercaladas do método entre aquelas etapas expressamente identificadas. De modo semelhante, também deve ser entendido que a menção de um ou mais componentes em um dispositivo ou sistema não excluem a presença de componentes adicionais ou componentes intercalados entre aqueles componentes expressamente identificados.

[0265] Salvo caso estabelecido de outro modo, todas as formas cristalinas dos compostos da revelação e sais dos mesmos são incluídas no escopo da revelação. Os compostos da revelação podem ser isolados em várias formas amorfas e polimórficas cristalinas, incluindo, sem limitação, formas amorfas e polimórficas cristalinas que são anidras, hidratadas, não solvatadas ou solvatadas. Os hidratos

exemplificativos incluem hemi-hidratos, mono-hidratos, di-hidratos e semelhantes. Em algumas modalidades, os compostos da revelação são anidros e não solvatados. Por "anidro" significa que a forma cristalina do composto não contém essencialmente ligação de água na estrutura reticular de cristal, isto é, o composto não forma um hidrato cristalino.

[0266] Como usado no presente documento, "forma cristalina" deve se referir a uma determinada configuração reticular de uma substância cristalina. As formas cristalinas diferentes (formas polimórficas) da mesma substância tipicamente têm reticulações cristalinas diferentes (por exemplo, células unitárias) que são atribuídas a propriedades físicas diferentes que são características de cada uma das formas cristalinas. Em alguns exemplos, configurações reticulares diferentes têm teor de água ou solvente diferentes. As reticulações cristalinas diferentes podem ser identificadas por métodos de caracterização de estado sólido, como por difração em pó de raios X (PXRD). Outros métodos de caracterização, como calorimetria por varredura diferencial (DSC), análise termogravimétrica (TGA), sorção dinâmica de vapor (DVS), RMN de estado sólido e similares ajudam adicionalmente a identificar a forma cristalina, bem como ajudam a determinar a estabilidade e o teor de solvente/água.

[0267] As formas cristalinas de uma substância incluem tanto formas solvatadas (por exemplo, hidratadas) quanto não solvatadas (por exemplo, anidras). Uma forma hidratada é uma forma cristalina que inclui água na reticulação cristalina. As formas hidratadas podem ser hidratos estequiométricos, em que a água está presente na reticulação em uma determinada

razão de água/molécula, como para hemi-hidratos, mono-hidratos, di-hidratos, etc. As formas hidratadas também podem ser não estequiométricas, em que o teor de água é variável e dependente de condições externas, como umidade.

[0268] Em algumas modalidades, os compostos da revelação são substancialmente isolados. Por "substancialmente isolado" deve significar que um composto particular é pelo menos parcialmente isolado das impurezas. Por exemplo, em algumas modalidades um composto da revelação compreende menos que cerca de 50 %, menos que cerca de 40 %, menos que cerca de 30 %, menos que cerca de 20 %, menos que cerca de 15 %, menos que cerca de 10 %, menos que cerca de 5 %, menos que cerca de 2,5 %, menos que cerca de 1 %, ou menos que cerca de 0,5 % de impurezas. As impurezas geralmente incluem qualquer coisa que não seja o composto substancialmente isolado incluindo, por exemplo, outras formas cristalinas e outras substâncias.

[0269] Como usado no presente documento, o termo “antibiótico” (abx ou Abx) inclui qualquer molécula que inibe especificamente o crescimento de ou extermina micro-organismos, como bactérias, mas é não letal ao hospedeiro na concentração e intervalo de dosagem administrados. Em um aspecto específico, um antibiótico é não tóxico para o hospedeiro na concentração e nos intervalos de dosagem administrados. Os antibióticos eficazes contra bactérias podem ser amplamente classificados como bactericidas (isto é, exterminam diretamente) ou bacteriostáticos (isto é, previne a divisão). Os antibióticos antibactericidas podem ser adicionalmente subclassificados como de espectro estreito ou espectro amplo. Um espectro amplo antibiótico é

um eficaz contra uma ampla faixa de bactérias incluindo tanto bactérias Gram positivas quanto Gram negativas, em contraste com um antibiótico de espectro estreito, que é eficaz contra uma faixa menor ou famílias específicas de bactérias. Exemplos de antibióticos incluem: aminoglicosídeos, por exemplo, amicacina, gentamicina, canamicina, neomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, paromicina, ansamicinas, por exemplo, geldanamicina, herbimicina, carbacefemas, por exemplo, loracarbefe, carbapenemas, por exemplo, ertapenem, doripenem, imipenem/cilastatina, meropenem, cefalosporinas (primeira geração), por exemplo, cefadroxila, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefalosporinas (segunda geração), por exemplo, ceflaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozila, cefuroxima, cefalosporinas (terceira geração), por exemplo, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalosporinas (quarta geração), por exemplo, cefepima, cefalosporinas (quinta geração), por exemplo, ceftobiprol, glicopeptídeos, por exemplo, teicoplanina, vancomicina, macrolídeos, por exemplo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espectinomicina, monobactamas, por exemplo, axtreonama, penicilinas, por exemplo, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina, peperacilina, ticarcilina, polipeptídeos antibióticos, por exemplo, bacitracina, colistina, polimixina B, quinolonas, por exemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina,

levofloxacina, lemefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, orfloxacina, trovafloxacina, sulfonamidas, por exemplo, mafenídeo, prontosil, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprima, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), tetraciclinas, por exemplo, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina e outros, como arspenamina, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, linezolida, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoína, platensimicina, pirazinamida, quinupristina/dalfopristina, rifampina/rifampicina ou timidazol.

[0270] O termo “*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina” (MRSA), alternativamente conhecido como *Staphylococcus aureus* resistente a múltiplos fármacos ou *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (ORSA), se refere a qualquer cepa de *Staphylococcus aureus* que é resistente a antibióticos beta-lactâmicos, que incluem as penicilinas (por exemplo, meticilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, etc.) e as cefalosporinas. “*Staphylococcus aureus* sensível à meticilina” (MSSA) se refere a qualquer cepa de *Staphylococcus aureus* que é sensível a antibióticos betalactâmicos.

[0271] O termo “concentração inibitória mínima” ("MIC") se refere à concentração mais baixa de um antimicrobiano que inibirá o crescimento visível de um micro-organismo após a incubação durante a noite. Ensaios para determinar MIC são conhecidos. Um método é como descrito nos Exemplos abaixo.

[0272] Razão de fármaco para anticorpo (DAR) é o número médio de conjugado de fármacos ao anticorpo ou fragmento de

ligação ao antígeno, que tem um efeito importante sobre a eficácia, potência e farmacocinética do ADC. Em várias modalidades, o DAR é de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 moléculas de fármaco por anticorpo. Em algumas modalidades, o DAR é de 1 a 8. Em algumas modalidades, o DAR é de 1 a 6. Em determinadas modalidades, o DAR é de 2 a 4. Em alguns casos, o DAR é de 2 a 3. Em determinados casos, o DAR é de 0,5 a 3,5. Em algumas modalidades, o DAR é de cerca de 1, ou cerca de 1,5, ou cerca de 2, ou cerca de 2,5, ou cerca de 3 ou cerca de 3,5.

[0273] As expressões "MSR1," "hMSR1" e similares, como usadas no presente documento, se referem a o receptor de reconhecimento de padrão de glicoproteína de transmembrana trimérica do tipo II e de passagem simples humana que compreende (i) uma sequência de aminoácidos, como estabelecido no acesso de NCBI nº NP_002436.1, (ii) uma sequência de aminoácidos, como estabelecido no acesso de NCBI nº NP_619729.1, e/ou (iii) uma sequência de aminoácidos, como estabelecido no acesso de NCBI nº NP_619730.1, que representam os vários tipos e isoformas de receptores sequestrantes de macrófago classe A. A expressão "MSR1" inclui tanto moléculas de MSR1 monoméricas quanto multiméricas. Como usado no presente documento, a expressão "MSR1 humano monomérico" significa uma proteína MSR1 ou porção da mesma que não contém ou possui quaisquer domínios de multimerização e que existe sob condições normais como uma molécula de MSR1 simples sem uma conexão física direta a outra molécula de MSR1. Uma molécula de MSR1 monomérica exemplificativa é a molécula denominada no presente documento "His-hMSR1" que compreende a sequência de

aminoácidos de SEQ ID NO: 393 (consultar, por exemplo, Exemplo 25, no presente documento).

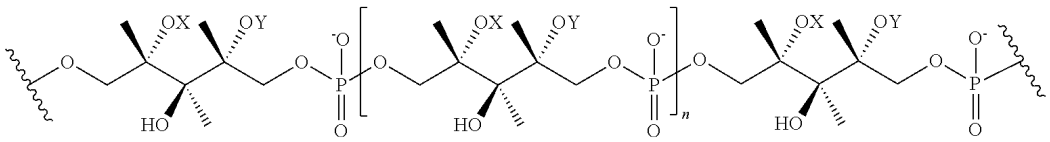
[0274] Todas as referências a proteínas, polipeptídeos e fragmentos de proteína no presente documento se destinam a se referirem à versão humana dos respectivos fragmento de proteína, polipeptídeo ou proteína, salvo caso seja explicitamente especificado como sendo de uma espécie não humana. Desse modo, a expressão "MSR1" significa MSR1 humano, salvo caso especificado como sendo de uma espécie não humana, por exemplo, "MSR1 de camundongo", "MSR1 de macaco", *etc*.

[0275] Como usado no presente documento, a expressão "MSR1 expressado em superfície celular" significa um ou mais proteínas MSR1, ou o domínio extracelular do mesmo, que é/são expressos na superfície de uma célula *in vitro* ou *in vivo*, de modo que pelo menos uma porção de uma proteína MSR1 seja exposta ao lado extracelular da membrana celular e é acessível a uma porção de ligação ao antígeno de um anticorpo. Um "MSR1 expressado em superfície celular" pode compreender ou consistir em uma proteína MSR1 expressada na superfície de uma célula que normalmente expressa proteína MSR1. Alternativamente, "MSR1 expressado em superfície celular" pode compreender ou consistir em proteína MSR1 expressada na superfície de uma célula que normalmente não expressa MSR1 humano em sua superfície, mas foi artificialmente modificada para expressar MSR1 em sua superfície.

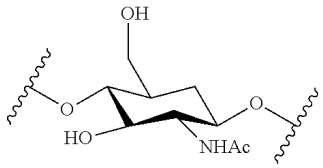
[0276] Como usado no presente documento, a expressão "anticorpo anti-MSR1" inclui anticorpos monovalentes com uma especificidade única, bem como anticorpos biespecíficos que compreendem um primeiro braço que se liga ao MSR1 e um

segundo braço que se liga a um segundo antígeno (alvo), em que o braço anti-MSR1 compreende qualquer uma das sequências HCVR/LCVR ou CDR, como estabelecido na Tabela 9 no presente documento. A expressão "anticorpo anti-MSR1" também inclui conjugados de anticorpo-fármaco (ADCs) que compreendem um anticorpo anti-MSR1 ou porção de ligação ao antígeno do mesmo conjugados a um fármaco ou um agente terapêutico. A expressão "anticorpo anti-MSR1" também inclui conjugados de anticorpo-radionuclídeo (ARCs) que compreendem um anticorpo anti-MSR1 ou porção de ligação ao antígeno do mesmos conjugados a um radionuclídeo.

[0277] O termo “ácido teicoico de parede” (WTA) se refere a glicopolímeros aniônicos que são covalentemente fixados ao peptidoglicano por meio de ligação de fosfodiéster à C6 hidroxila do ácido murâmico de açúcares de N-acetila. Embora a estrutura química precise possa variar entre os organismos, em algumas modalidades, WTA é um ácido teicoico ribitol com unidades de repetição de ligações de 1,5-fosfodiéster de éster de D-ribitol e D-alanila na posição 2 e substituintes de glicosila na posição 4. Os grupos glicosila podem ser N-acetilglicosaminila α (alfa) ou β (beta), como presente em *S. Aureus*. As hidroxilas nas repetições de fosfato de álcool de alditol/açúcar podem ser substituídas com ésteres de D-alanina catiônicos e monossacarídeos, como N-acetilglucosamina. Os substituintes de hidroxila podem incluir D-alanila e GlcNHAc alfa (α) ou beta (β). Em uma modalidade específica, WTA compreende um composto da fórmula:



em que as linhas onduladas indicam unidades de ligação de repetição ou os sítios de fixação de Polialditol-P ou o peptidoglicano, em que X é D-alanila ou –H; e Y é α (alfa)-GlcNHAc ou β (beta)-GlcNHAc.



GlcNHAc

[0278] Como usado no presente documento, o termo “anticorpo anti-WTA” se refere a qualquer anticorpo que se liga a ácido teicoico de parede (WTA) independentemente de ser WTA alfa ou WTA beta. Os termos “anticorpo ácido teicoico de antiparede alfa” ou “anticorpo anti-WTA alfa” ou “anti-αWTA” ou “anticorpo anti-αGlcNac WTA” são usados intercambiavelmente para se referirem a um anticorpo que se liga especificamente a WTA alfa. De modo semelhante, os termos “anticorpo antiácido teicoico de parede beta” ou “anticorpo anti-WTA beta” ou “anti-βWTA” ou “anticorpo anti-βGlcNac WTA” são usados intercambiavelmente para se referirem a um anticorpo que se liga especificamente a WTA beta. A expressão "anticorpo anti-WTA" inclui anticorpos monovalentes com uma especificidade única, bem como anticorpos biespecíficos que compreendem um primeiro braço que se liga a WTA (independentemente de ser WTA alfa ou WTA beta) e um segundo braço que se liga a um segundo antígeno (alvo), em que o braço anti-WTA compreende qualquer uma dentre as sequências HCVR/LCVR ou CDR, como estabelecido nas

Tabelas 2A e 2B no presente documento. A expressão "anticorpo anti-WTA" também inclui conjugados de anticorpo-fármaco (ADCs) que compreendem um anticorpo anti-WTA ou porção de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a um fármaco ou um agente terapêutico.

[0279] O termo "anticorpo", como usado no presente documento, significa qualquer molécula de ligação ao antígeno ou complexo molecular que compreende pelo menos uma região determinante de complementaridade (CDR) que se liga especificamente a ou interage com um antígeno particular (por exemplo, MSR1, WTA ou Proteína A). O termo "anticorpo" inclui moléculas de imunoglobulina que compreendem quatro cadeias de polipeptídeo, duas cadeias pesadas (H) e duas cadeias leves (L) interconectadas por ligações de dissulfeto, bem como multímeros dos mesmos (por exemplo, IgM). Cada cadeia pesada compreende uma região variável de cadeia pesada (abreviada no presente documento como HCVR ou V_H) e uma região constante de cadeia pesada. A região constante de cadeia pesada compreende três domínios, C_H1, C_H2 e C_H3. Cada cadeia leve compreende uma região variável de cadeia leve (abreviada no presente documento como LCVR ou V_L) e uma região constante de cadeia leve. A região constante de cadeia leve compreende um domínio (C_L1). As regiões V_H e V_L podem ser adicionalmente subdivididas em regiões de hipervariabilidade, denominadas regiões determinantes de complementaridade (CDRs), interespaçadas com regiões que são mais conservadas, denominadas regiões de estrutura (FR). Cada V_H e V_L é composto de três CDRs e quatro FRs, arranjados a partir de terminação amino para terminação carbóxi na seguinte ordem: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Em

modalidades diferentes, as FRs do anticorpo (ou porção de ligação ao antígeno do mesmo) podem ser idênticas às sequências de linhagem germinal humana, ou podem ser natural ou artificialmente modificadas. Uma sequência de consenso de aminoácido pode ser definida com base em uma análise comparativa de duas ou mais CDRs.

[0280] O termo "anticorpo", como usado no presente documento, também inclui fragmentos de ligação ao antígeno de moléculas de anticorpo totais. Os termos "porção de ligação ao antígeno" de um anticorpo, "fragmento de ligação ao antígeno" de um anticorpo e similares, como usado no presente documento, incluem qualquer polipeptídeo ou glicoproteína de ocorrência natural, enzimaticamente obtenível, sintético ou geneticamente modificado que se liga especificamente a um antígeno para formar um complexo. Os fragmentos de ligação ao antígeno de um anticorpo podem ser derivados, por exemplo, de moléculas de anticorpo totais usando quaisquer técnicas padrão adequadas, como técnicas de digestão proteolítica ou modificação genética recombinante que envolvem a manipulação e expressão de domínios variáveis e, opcionalmente, constantes de anticorpo que codifica DNA. Tal DNA é conhecido e/ou é prontamente disponível a partir de, por exemplo, fontes comerciais, bibliotecas de DNA (incluindo, por exemplo, bibliotecas de fago-anticorpo), ou pode ser sintetizado. O DNA pode ser sequenciado e manipulado quimicamente ou usando molecular técnicas de biologia molecular, por exemplo, para arranjar um ou mais domínios variáveis e/ou constantes em uma configuração adequada, ou para introduzir códons, criar resíduos de cisteína, modificar, adicionar ou deletar aminoácidos, *etc*.

[0281] Exemplos não limitantes de fragmentos de ligação ao antígeno incluem: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')2; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas de Fv de cadeia única (scFv); (vi) fragmentos dAb; e (vii) unidades de reconhecimento mínimas que consistem nos resíduos de aminoácido que imitam a região hipervariável de um anticorpo (por exemplo, uma região determinante de complementaridade isolada (CDR) como um peptídeo de CDR3), ou um peptídeo de FR3-CDR3-FR4 restrito. Outras moléculas geneticamente modificadas, como anticorpos específicos de domínio, anticorpos de domínio simples, anticorpos de domínio deletado, anticorpos quiméricos, anticorpos com CDR enxertada, diacorpos, triacorpos, tetracorpos, minicorpos, nanocorpos (por exemplo, nanocorpos monovalentes, nanocorpos bivalentes, etc.), imunofarmacêuticos modulares pequenos (SMIPs) e domínios de IgNAR variáveis shark, também são abrangidas na expressão "fragmento de ligação ao antígeno", como usado no presente documento.

[0282] Um fragmento de ligação ao antígeno de um anticorpo compreenderá tipicamente pelo menos um domínio variável. O domínio variável pode ser de qualquer tamanho ou composição de aminoácido e compreenderá, de modo geral, pelo menos uma CDR que é adjacente a ou está em enquadramento com uma ou mais sequências de estrutura. Em fragmentos de ligação ao antígeno que têm um domínio V_H associado a um domínio V_L, em que os domínios V_H e V_L podem ser situados um com relação ao outro em qualquer disposição adequada. Por exemplo, a região variável pode ser dimérica e conter dímeros de V_H-V_H, V_H-V_L ou V_L-V_L. Alternativamente, o fragmento de ligação ao antígeno de um anticorpo pode conter um domínio V_H ou V_L

monomérico.

[0283] Em determinadas modalidades, um fragmento de ligação ao antígeno de um anticorpo pode conter pelo menos um domínio variável covalentemente ligado a pelo menos um domínio constante. Configurações exemplificativas e não limitantes de domínios variáveis e constantes que podem ser encontrados em um fragmento de ligação ao antígeno de um anticorpo da presente revelação incluem: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; e (xiv) V_L-C_L. Em qualquer configuração de domínios variáveis e constantes, incluindo qualquer uma das configurações exemplificativas listadas acima, em que os domínios variáveis e constantes podem, ser diretamente ligados um ao outro ou podem ser ligados por uma região de dobradiça ou ligante completa ou parcial. Uma região de dobradiça pode consistir em pelo menos 2 (por exemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 ou mais) aminoácidos que resulta em uma ligação flexível ou semiflexível entre domínios variáveis e/ou constantes adjacentes em uma molécula de polipeptídeo simples. Além disso, um fragmento de ligação ao antígeno de um anticorpo da presente revelação pode compreender um homodímero ou heterodímero (ou outro multímero) de qualquer uma das configurações de domínio variável e constante listadas acima em associação não covalente entre si e/ou com um ou mais domínios V_H ou V_L monoméricos (por exemplo, por ligação de dissulfeto (ou ligações de dissulfeto)).

[0284] Como com moléculas de anticorpo totais, os fragmentos de ligação ao antígeno podem ser monoespecíficos

ou multiespecíficos (por exemplo, biespecífico). Um fragmento de ligação ao antígeno multiespecífico de um anticorpo compreenderá tipicamente pelo menos dois domínios variáveis diferentes, em que cada domínio variável tem a capacidade para se ligar especificamente a um antígeno separado ou a um epítopo diferente no mesmo antígeno. Qualquer formato de anticorpo multiespecífico, incluindo os formatos de anticorpo biespecífico exemplificativos revelados no presente documento, pode ser adaptada para o uso no contexto de um fragmento de ligação ao antígeno de um anticorpo da presente revelação usando técnicas rotineiras disponíveis na técnica.

[0285] Os anticorpos da presente revelação podem funcionar através de citotoxicidade dependente de complemento (CDC) ou citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC). "Citotoxicidade dependente de complemento" (CDC) se refere à lise de células que expressam antígeno por um anticorpo da revelação na presença de complemento. "Citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo" (ADCC) se refere a uma reação mediada por célula na qual células citotóxicas não específicas que expressam receptores Fc (FcRs) (por exemplo, células Exterminadoras Naturais (NK), neutrófilos e macrófagos) reconhecem o anticorpo ligado em uma célula-alvo e, portanto, resulta em lise da célula-alvo. CDC e ADCC podem ser medidos usando ensaios que são bem conhecidos e disponíveis na técnica. (Consultar, por exemplo, Patente nº US 5.500.362 e 5.821.337, e Clynes *et al.* (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. (EUA) *95*:652-656). A região constante de um anticorpo é importante na habilidade de um anticorpo para

fixar o complemento e mediar a citotoxicidade dependente de célula. Desse modo, o isótipo de um anticorpo pode ser selecionado com base na possibilidade de ser desejável para o anticorpo mediar a citotoxicidade.

[0286] Em determinadas modalidades, os anticorpos revelados no presente documento são anticorpos humanos. O termo "anticorpo humano", como usado no presente documento, se destina a incluir anticorpos que têm regiões variáveis e constantes derivadas de sequências de imunoglobulina de linhagem germinal humana. Os anticorpos humanos da revelação podem incluir resíduos de aminoácido não codificados por sequências de imunoglobulina da linhagem germinativa humana (por exemplo, mutações introduzidas por mutagênese aleatória ou específica do local in vitro ou por mutação somática in vivo), por exemplo, nas CDRs e, em particular, CDR3. No entanto, o termo "anticorpo humano", como usado no presente documento, não se destina a incluir anticorpos nos quais as sequências de CDR derivadas da linhagem germinativa de outra espécie de mamífero, tal como um camundongo, foram enxertadas em sequências estruturais humanas.

[0287] Os anticorpos revelados no presente documento podem, em algumas modalidades, ser anticorpos humanos recombinantes. O termo "anticorpo humano recombinante", como usado no presente documento, se destina a incluir todos os anticorpos humanos que são preparados, expressados, criados ou isolados por meio recombinante, como anticorpos expressados usando um vetor de expressão recombinante transfectado em uma célula hospedeira (descrito adicionalmente abaixo), anticorpos isolados a partir de um biblioteca de anticorpo humano recombinante e combinatório

(descrito adicionalmente abaixo), anticorpos isolados de um animal (por exemplo, um camundongo) que é transgênico para genes de imunoglobulina humana (consultar, por exemplo, Taylor *et al.* (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) ou anticorpos preparados, expressados, criados ou isolados por quaisquer outros meios que envolvem a união de sequências de gene de imunoglobulina humana para outras sequências de DNA. Tais anticorpos humanos recombinantes têm regiões variáveis e constantes derivadas de sequências de imunoglobulina de linhagem germinal humana. Em determinadas modalidades, no entanto, tais anticorpos humanos recombinantes são submetidos a mutagênese *in vitro* (ou, quando sequências de Ig transgênicas de animal para humano são usadas, mutagênese somática *in vivo*) e, desse modo, as sequências de aminoácidos das regiões V_H e V_L dos anticorpos recombinantes são sequências que, embora sejam derivadas de e relacionadas a sequências V_H e V_L de linhagem germinal humana, podem não existir naturalmente no repertório de linhagem germinal de anticorpo humano *in vivo*.

[0288] Os anticorpos humanos podem existir em duas formas que são associadas à heterogeneidade de dobradiça. Em uma forma, uma molécula de imunoglobulina compreende um construto de quatro cadeias estável de aproximadamente 150-160 kDa no qual os dímeros são mantidos juntos por uma ligação de dissulfeto de cadeia pesada entre cadeias. Em uma segunda formas, os dímeros não são ligados por meio de ligações de dissulfeto entre cadeias e uma molécula de cerca de 75-80 kDa é formada composta por cadeias leve e pesada covalentemente acopladas (meio anticorpo). Essas formas têm sido extremamente difíceis de separar, mesmo após

purificação por afinidade.

[0289] A frequência de aparência da segunda forma em vários isótipos de IgG intactos é devido, porém sem limitação, a diferenças estruturais associadas ao isótipo de região de dobradiça do anticorpo. Uma substituição de aminoácido simples na região de dobradiça da dobradiça de IgG4 humano pode reduzir significativamente a aparência da segunda forma (Angal *et al.* (1993) Molecular Immunology 30:105) a níveis tipicamente observados usando uma dobradiça de IgG1 humano. As modalidades reveladas no presente documento abrangem anticorpos que têm uma ou mais mutações na região de dobradiça C_H2 ou C_H3 que podem ser desejáveis, por exemplo, na produção, para aprimorar o rendimento da forma de anticorpo desejada.

[0290] Os anticorpos revelados no presente documento podem ser anticorpos isolados. Um "anticorpo isolado," como usado no presente documento, significa um anticorpo que foi identificado e separado e/ou recuperado a partir de pelo menos um componente de seu ambiente natural. Por exemplo, um anticorpo que foi separado ou removido de pelo menos um componente de um organismo, ou de um tecido ou uma célula na qual o anticorpo existe naturalmente ou é naturalmente produzido, é um "anticorpo isolado" para os fins da presente revelação. Um anticorpo isolado também inclui um anticorpo *in situ* em uma célula recombinante. Os anticorpos isolados são anticorpos que foram submetidos a pelo menos uma etapa de purificação ou isolamento. De acordo com determinadas modalidades, um anticorpo isolado pode ser substancialmente livre de outro material celular e/ou produtos químicos.

[0291] Os anticorpos revelados no presente documento

podem compreender uma ou mais substituições, inserções e/ou deleções de aminoácido nas regiões de estrutura e/ou CDR dos domínios variáveis de cadeia pesada e leve, como comparado às sequências de linhagem germinal correspondentes das quais os anticorpos foram derivados. Tais mutações podem ser prontamente determinadas comparando as sequências de aminoácidos reveladas no presente documento às sequências de linhagem germinal disponíveis a partir de, por exemplo, bancos de dados de sequência de anticorpos públicos. As modalidades incluem anticorpos, e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que são derivados de qualquer uma das sequências de aminoácidos reveladas no presente documento, em que um ou mais aminoácidos em uma ou mais regiões de estrutura e/ou CDR são mutacionados no resíduo (ou resíduos) correspondente da sequência de linhagem germinal a partir da qual o anticorpo foi derivado, ou para o resíduo (ou resíduos) correspondente de outra sequência de linhagem germinal humana, ou para uma substituição de aminoácido conservante do resíduo (ou resíduos) de linhagem germinal correspondente (tais alterações de sequência são denominadas coletivamente no presente documento "mutações de linhagem germinal"). Uma pessoa de habilidade comum na técnica, que começa com as sequências de região variável de cadeia pesada e leve reveladas no presente documento, pode facilmente produzir diversos anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno que compreendem uma ou mais mutações de linhagem germinal individuais ou combinações das mesmas. Em determinadas modalidades, todos dentre os resíduos de estrutura e/ou CDR nos domínios V_H e/ou V_L são mutacionados de volta para os resíduos constatados na sequência de

linhagem germinal original da qual o anticorpo foi derivado. Em outras modalidades, apenas determinados resíduos são mutacionados de volta para a sequência de linhagem germinal original, por exemplo, apenas os resíduos mutacionados encontrados nos primeiros 8 aminoácidos de FR1 ou nos últimos 8 aminoácidos de FR4, ou apenas os resíduos mutacionados encontrados nas CDR1, CDR2 ou CDR3. Em outras modalidades, um ou mais dentre os resíduos de estrutura e/ou CDR são mutacionados no resíduo (ou resíduos) correspondente de uma sequência de linhagem germinal diferente (isto é, uma sequência de linhagem germinal que é diferente da sequência de linhagem germinal da qual o anticorpo foi originalmente derivado). Adicionalmente, os anticorpos da presente revelação podem conter qualquer combinação de duas ou mais mutações de linhagem germinal nas regiões de estrutura e/ou CDR, por exemplo, em que determinados resíduos individuais são mutacionados no resíduo correspondente de uma sequência de linhagem germinal particular enquanto determinados outros resíduos que diferem da sequência de linhagem germinal original são mantidos ou são mutacionados no resíduo correspondente de uma sequência de linhagem germinal diferente. Uma vez obtidos, os anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno que contêm uma ou mais mutações de linhagem germinal podem ser facilmente testados quanto a uma ou mais propriedades desejadas como, especificidade de ligação aprimorada, afinidade de ligação aumentada, propriedades biológicas antagonísticas ou agonísticas aprimoradas ou melhoradas (como o caso pode ser), imunogenicidade reduzida, *etc*. Os anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno obtidos dessa maneira geral são

abrangidos nas modalidades reveladas no presente documento.

[0292] As modalidades também incluem anticorpos que compreende variantes de qualquer uma das sequências de HCVR, LCVR e/ou CDR de aminoácidos reveladas no presente documento que têm uma ou mais substituições conservantes. Por exemplo, as modalidades incluem anticorpos anti-MSR1 que compreendem sequências de HCVR, LCVR e/ou CDR de aminoácidos com, por exemplo, 10 ou menos, 8 ou menos, 6 ou menos, 4 ou menos, etc. substituições de aminoácido conservantes relativas a qualquer uma das sequências de HCVR, LCVR e/ou CDR de aminoácidos estabelecidas na Tabela 9 no presente documento. Como outro exemplo, as modalidades incluem anticorpos anti-WTA que compreendem sequências de HCVR, LCVR e/ou CDR de aminoácidos com, por exemplo, 10 ou menos, 8 ou menos, 6 ou menos, 4 ou menos, etc. substituições de aminoácido conservantes relativas a qualquer uma das sequências de HCVR, LCVR e/ou CDR de aminoácidos estabelecidas nas Tabelas 2A ou 2B no presente documento. Como ainda outro exemplo, modalidades incluem anticorpos anti-Proteína A que compreendem sequências de HCVR, LCVR e/ou CDR de aminoácidos com, por exemplo, 10 ou menos, 8 ou menos, 6 ou menos, 4 ou menos, etc. substituições de aminoácido conservantes relativas a qualquer uma das sequências de HCVR, LCVR e/ou CDR de aminoácidos estabelecidas na Tabela 3A no presente documento.

[0293] O termo "epítopo" se refere a um determinante antigênico que interage com um sítio de ligação ao antígeno específico na região variável de uma molécula de anticorpo conhecida como um paratopo. Um antígeno simples pode ter mais que um epítopo. Desse modo, anticorpos diferentes podem

se ligar a áreas diferentes em um antígeno e podem ter efeitos biológicos diferentes. Os epítopos podem ser conformacionais ou lineares. Um epítopo conformacional é produzido por aminoácidos espacialmente justapostos de segmentos diferentes da cadeia de polipeptídeo linear. Um epítopo linear é um produzido por resíduos de aminoácido adjacentes em uma cadeia de polipeptídeo. Em determinada circunstância, um epítopo pode incluir frações de sacarídeos, grupos fosforila ou grupos sulfonila no antígeno.

[0294] O termo "identidade substancial" ou "substancialmente idêntico", quando estiver se referindo a um ácido nucleico ou fragmento do mesmo, indica que, quando for idealmente alinhado com inserções ou deleções de nucleotídeo adequadas com outro ácido nucleico (ou sua fita complementar), há identidade de sequência de nucleotídeo em pelo menos cerca de 95 %, e, mais preferencialmente, pelo menos cerca de 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % das bases de nucleotídeo, como medido por qualquer algoritmo bem conhecido de identidade de sequência, como FASTA, BLAST ou GAP, como discutido abaixo. Uma molécula de ácido nucleico que tem identidade substancial a uma molécula de ácido nucleico de referência pode, em determinados exemplos, codificar um polipeptídeo que compreende a mesma sequência ou sequência substancialmente similar de aminoácidos, como o polipeptídeo codificado pela molécula de ácido nucleico de referência.

[0295] Como aplicado aos polipeptídeos, o termo "similaridade substancial" ou "substancialmente similar" significa que duas sequências de peptídeo, quando idealmente

alinhadas, como pelos programas GAP ou BESTFIT usando pesos de lacuna padrão, compartilham pelo menos 95 % de identidade de sequência, ainda mais preferencialmente, pelo menos 98 % ou 99 % de identidade de sequência. Preferencialmente, as posições de resíduo que não são idênticas diferente em substituições de aminoácido conservantes. Uma "substituição de aminoácido conservante" é uma na qual um resíduo de aminoácido é substituído por outro resíduo de aminoácido que tem uma cadeia lateral (grupo R) com propriedades químicas similares (por exemplo, carga ou hidrofobicidade). Em geral, uma substituição conservante de aminoácido não alterará substancialmente as propriedades funcionais de uma proteína. Em casos em que duas ou mais sequências de aminoácidos diferem entre si por substituições conservantes, a porcentagem de identidade de sequência ou grau de similaridade pode ser ajustada para cima para corrigir a natureza conservante da substituição. Os meios para fazer esse ajuste são bem conhecidos pelo técnico versado no assunto no art. Consultar, por exemplo, Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331. Exemplos de grupos de aminoácidos que têm cadeias laterais com propriedades químicas similares incluem (1) cadeias laterais alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; (2) cadeias laterais de hidroxila alifática: serina e treonina; (3) cadeias laterais que contêm amida: asparagina e glutamina; (4) cadeias laterais aromáticas: fenilalanina, tirosina e triptofano; (5) cadeias laterais básicas: lisina, arginina e histidina; (6) cadeias laterais ácidas: aspartato e glutamato, e (7) cadeias laterais que contêm enxofre são cisteína e metionina. Os grupos de substituição de

aminoácidos conservante preferidos são: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato e asparagina-glutamina. Alternativamente, uma substituição conservante é qualquer alteração que tem um valor positivo na matriz de probabilidade de PAM250 log revelada em Gonnet *et al.* (1992) Science 256: 1443-1445. Uma substituição "moderadamente conservante" é qualquer alteração que tem um valor não negativo na matriz de probabilidade de PAM250 log.

[0296] A similaridade de sequência para polipeptídeos, que também é denominada identidade de sequência, é tipicamente medida usando software de análise de sequência. O software de análise de proteína casa sequências similares com o uso de medições de similaridade atribuídas a várias substituições, deleções e outras modificações, que incluem substituições de aminoácido conservadoras. Por exemplo, o software GCG contém programas, como GAP e BESTFIT que podem ser usados com parâmetros padrão para determinar homologia de sequência ou identidade de sequência entre polipeptídeos proximamente relacionados, como polipeptídeos homólogos a partir de espécies diferentes de organismos ou entre uma proteína do tipo selvagem e um mutante da mesma. Consultar, por exemplo, GCG Versão 6.1. As sequências de polipeptídeo também podem ser comparadas usando FASTA usando parâmetros padrão ou recomendados, um programa em GCG Versão 6.1. FASTA (por exemplo, FASTA2 e FASTA3) fornece alinhamentos e porcentagem de identidade de sequência das regiões da melhor sobreposição entre as sequências de consulta e pesquisa (Pearson (2000) supra). Outro algoritmo preferido ao comparar uma sequência da revelação a um banco de dados que

contém um número grande de sequências de organismos diferentes é o programa de computador BLAST, especialmente BLASTP ou TBLASTN, usando parâmetros padrão. Consultar, por exemplo, Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410 e Altschul *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402.

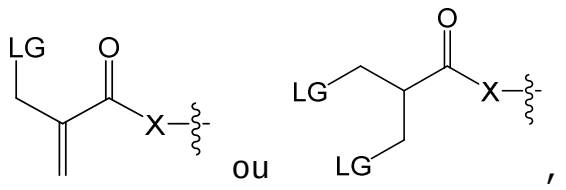
[0297] Como usado no presente documento, “O-PEG$_n$” se refere a uma fração monovalente fixada por meio do átomo de oxigênio terminal, em que **n** é de 1 a 100. Por exemplo, quando **n** é 1, então, O-PEG**n** é -O-CH_2CH_2OH; quando **n** é dois, então, O-PEG**n** é -O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2OH; e quando **n** é três, então, O-PEG**n** é -O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2OH.

[0298] Como usado no presente documento, "agente de ligação" se refere a qualquer molécula, por exemplo, proteína ou anticorpo, com capacidade para se ligar com especificidade a um determinado parceiro de ligação, por exemplo, antígeno.

[0299] Como usado no presente documento, "ligante" se refere a uma fração divalente, trivalente ou multivalente que se liga covalentemente ao agente de ligação a um ou mais compostos descritos no presente documento, por exemplo, compostos de carga e um grupo hidrofílico, como descrito no presente documento.

[0300] Como usado no presente documento, “grupo reativo”, ou **RG**, se refere a uma fração que compreende uma porção em sua estrutura que tem a capacidade para reagir e formar uma ligação covalente com outra fração química, por exemplo, reagir com um anticorpo em seus resíduos de cisteína ou lisina. Os grupos reativos ilustrativos RG úteis para a presente revelação incluem, porém sem limitação, aqueles que compreendem maleimidas, succinimidas, N-hidróxi succinimidas (NHS), aminas primárias terminal, grupos haloacetila,

isotiocianatos, tióis, álcoois, cetonas, aldeídos, ácidos, ésteres, hidrozidas e anilinas. RG também inclui frações que têm a seguinte estrutura:



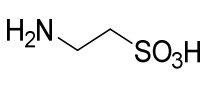
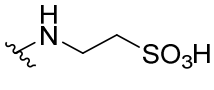
em que X é -O- ou -NH- e LG é um grupo de saída, por exemplo, Br.

[0301] Como usado no presente documento, "condições de síntese de amida" se refere a condições de reação adequadas para efetuar a formação de uma amida, por exemplo, pela reação de um ácido carboxílico, ácido carboxílico ativado ou haleto de acila com uma amina. Em alguns exemplos, as condições de síntese de amida se referem a condições de reação adequadas para efetuar a formação de uma ligação de amida entre um ácido carboxílico e uma amina. Em alguns desses exemplos, o ácido carboxílico é primeiro convertido em um ácido carboxílico ativado antes do ácido carboxílico ativado reagir com uma amina para formar uma amida. As condições adequadas para efetuar a formação de uma amida incluem, porém sem limitação, aquelas que utilizam reagentes para efetuar a reação entre um ácido carboxílico e uma amina, incluindo, porém sem limitação, diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), di-isopropilcarbodi-imida (DIC), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfônio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfônio (PyBOP), hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfônio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio (PyBrOP),

hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N′,N′-tetrametilurônio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N′,N′-tetrametilurônio (TBTU), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridínio (HATU), N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-di-hidroquinolina (EEDQ), N-etil-N′-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (EDC), hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidínio (CIP), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), hexafluorofosfato de (1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino-oxi)dimetilamino-morfolino-carbênio (COMU), e carbonildi-imidazol (CDI).

[0302] Em alguns exemplos, um ácido carboxílico é primeiro convertido em um éster carboxílico ativado antes de tratar o éster carboxílico ativado com uma amina para formar uma ligação de amida. Em determinadas modalidades, o ácido carboxílico é tratado com um reagente. O reagente ativa o ácido carboxílico desprotonando o ácido carboxílico e, então, formando um complexo de produto com o ácido carboxílico desprotonado como resultado de ataca nucleofílico pelo ácido carboxílico desprotonado no reagente protonado. Os ésteres carboxílicos ativados para determinados ácidos carboxílicos são subsequentemente mais suscetíveis a ataques nucleofílicos por uma amina que o ácido carboxílico é antes de ser ativado. Isso resulta em formação de ligação de amida. Desse modo, o ácido carboxílico é descrito como ativado. Os reagentes exemplificativos incluem DCC e DIC.

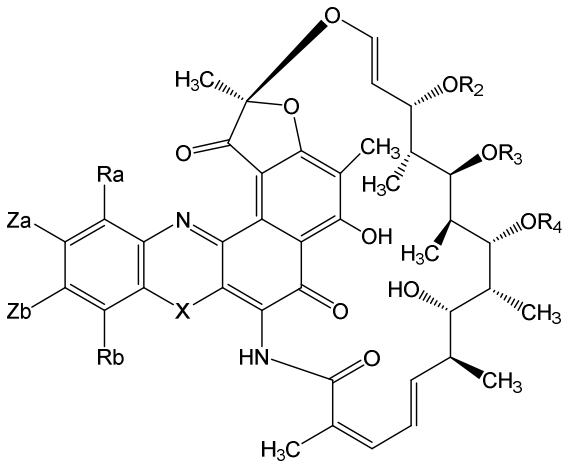
[0303] Como usado no presente documento, "taurina" se

refere ao reagente  , ou o grupo  em que  indica o átomo através do qual a taurina é ligada aos grupos adjacentes na fórmula.

Compostos da Revelação

[0304] De acordo com o objetivo mencionado anteriormente e outros, a presente revelação fornece compostos de análogo de rifamicina, precursores e intermediários dos mesmos, composições farmacêuticas e métodos para inibir o crescimento bacteriano e/ou tratar uma infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade de tal tratamento.

[0305] Em um aspecto, a presente revelação fornece um composto análogo de rifamicina ou precursor do mesmo que tem a estrutura da fórmula (A):



(A)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

Za e Zb são independentemente selecionados a partir de um hidrogênio, -Cl, -Br, $-OR_1$ e $-R_N$; com a condição de que pelo menos um dentre Za ou Zb não seja um hidrogênio; em que:

R_1 é selecionado a partir de um hidrogênio, R_N, um

hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$,

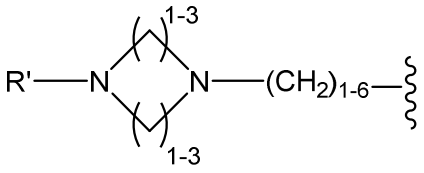
-N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*,

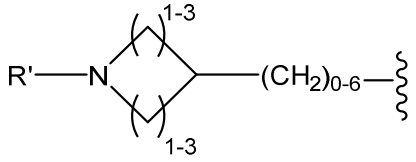
-(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*,-(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$,

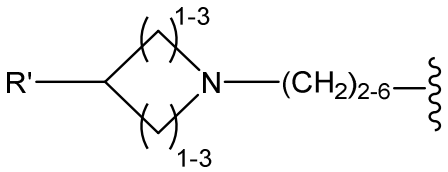
-(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO,

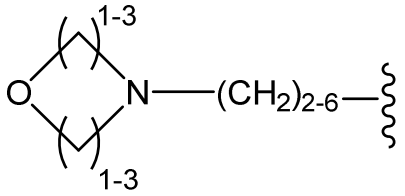
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

R_N é selecionado a partir de:

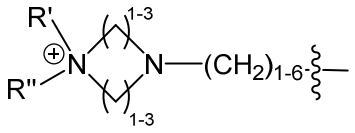


,


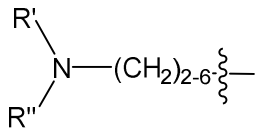
,


,


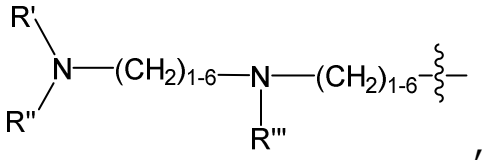
,



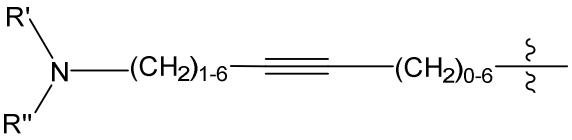
,



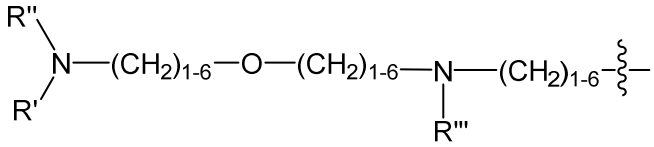
,



,



e



em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção, por exemplo, F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura cíclica alifática, como uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, e

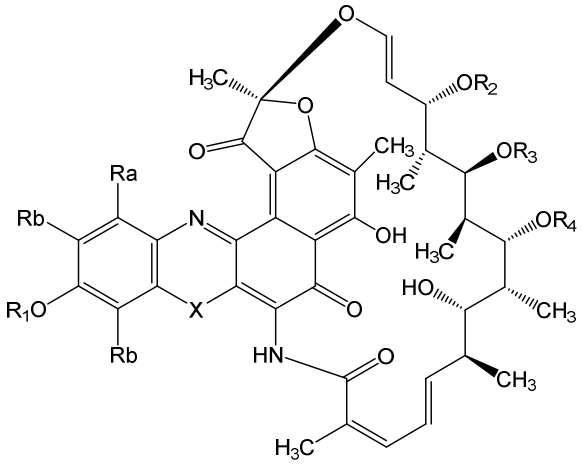
-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R$* e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0306] Em um aspecto, a presente revelação fornece um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (I):



(I)

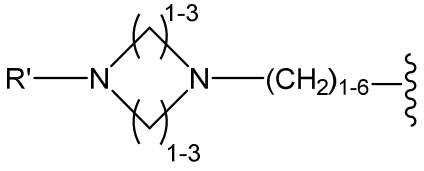
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

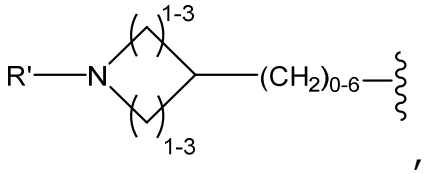
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

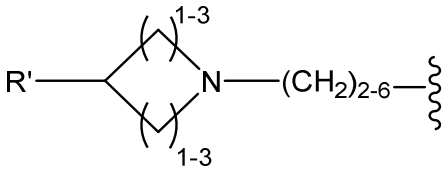
R_1 é selecionado a partir de R_N, um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um

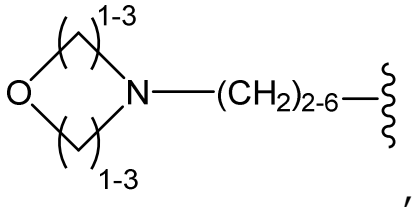
hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

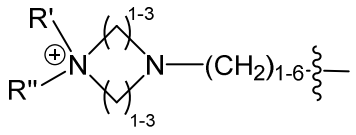
R_N é selecionado a partir de:

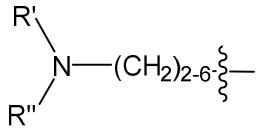


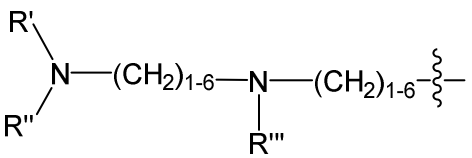
,


,


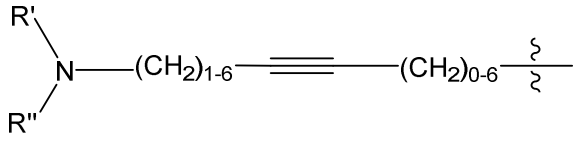
,


,


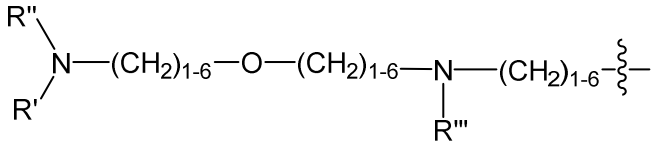
,


,


,



e



em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, ou

-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$,

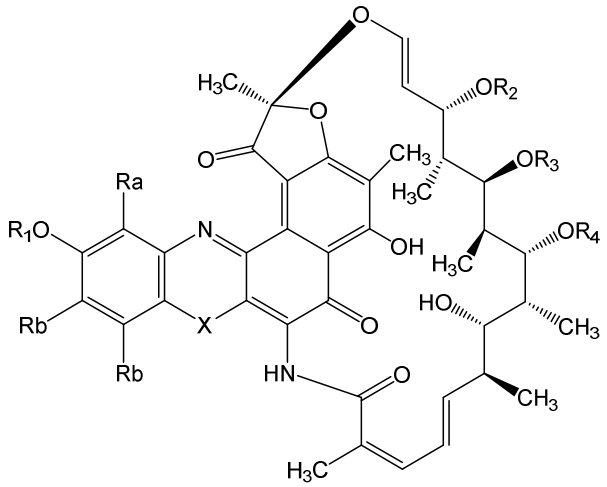
-(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático,

um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0307] Em um aspecto, a presente revelação fornece um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (I'):



(I')

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

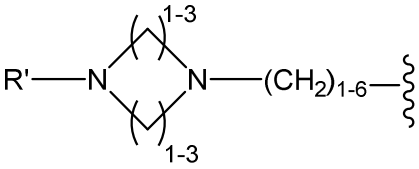
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

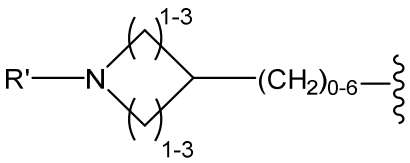
R_1 é selecionado a partir de R_N, um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -

$(C=O)-NH_2$,

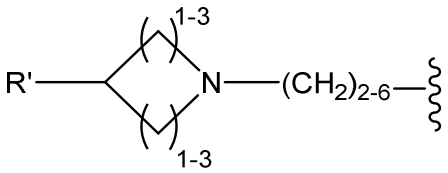
$-(C=O)-N(R^*)_2$, $-(C=O)-NHNH_2$, $-O-(C=O)-NHNH_2$, $-(C=S)-NH_2$, $-(C=S)-N(R^*)_2$, $-N(R^*)-CHO$, $-N(R^*)-(C=O)-R^*$, $-SCN$, $-NCS$, $-NSO$, $-SSR^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2-N(R^*)_2$, $-S(=O)-OR^*$, $-S(=O)-R^*$, $-Si(R^*)_3$, $-CF_3$, $-O-CF_3$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

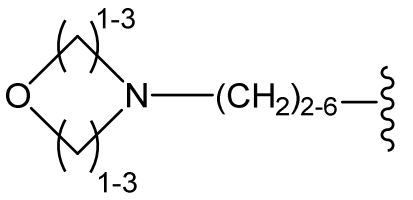
R_N é selecionado a partir de:



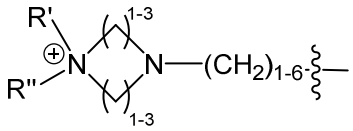
,


,

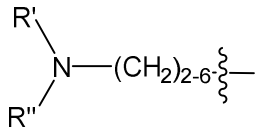


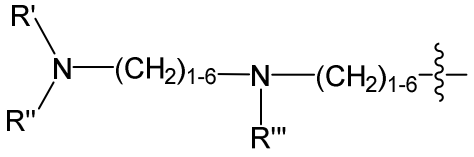
,


,

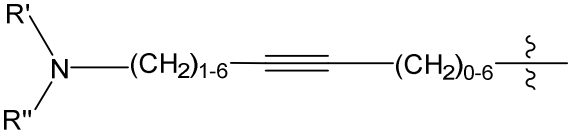


,

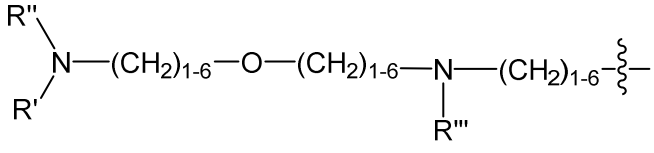


,


,



e



em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados

a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, ou

-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$,

-(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos. Em uma modalidade de um composto das fórmulas (A), (I) ou (I’), X é -O-, R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_3 alifático, R_2 é um grupo

metila, R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3), R_4 é um hidrogênio, e R_a é um hidrogênio.

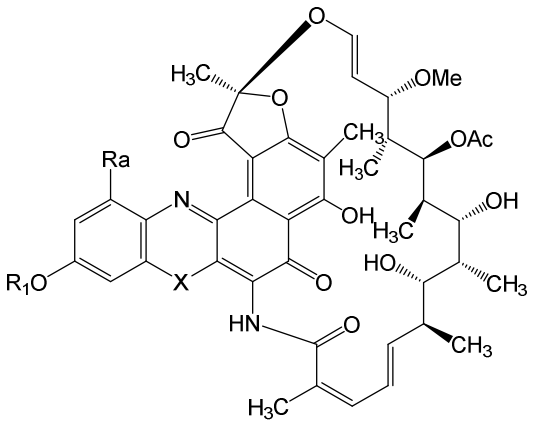
[0308] Em uma modalidade de um composto das fórmulas (A), (I) ou (I'), X é -O-, R_1 é um grupo benzila, R_2 é um grupo metila, R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3), R_4 é um hidrogênio; R_a é um hidrogênio e R_b é hidrogênio.

[0309] Em uma modalidade de um composto das fórmulas (A), (I), ou (I'), X é -O-, R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_8 alifático que compreende 1-8 heteroátomos selecionados a partir de O e N, R_2 é um grupo metila, R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3), R_4 é um hidrogênio; R_a é um hidrogênio e R_b é hidrogênio.

[0310] Em uma modalidade de um composto das fórmulas (A), (I) ou (I'), X é -O-; R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_8 alifático substituído com um ou mais dentre -NH_2, -NHR*, -N(R*)$_2$; R* é H ou um hidrocarboneto C_1-C_3 alifático; R_2 é um grupo metila; R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3); R_4 é um hidrogênio; R_a é um hidrogênio e R_b é hidrogênio.

[0311] Em uma modalidade de um composto das fórmulas (A), (I) ou (I'), X é -NCH_3-, R_1 é -OH, R_2 é um grupo metila, R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3), R_4 é um hidrogênio, R_a é um hidrogênio e R_b é hidrogênio.

[0312] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (II):



(II)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

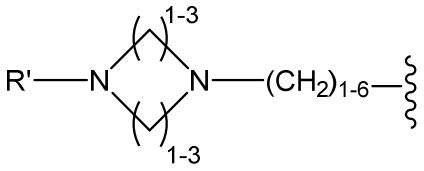
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

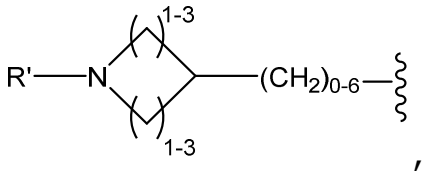
R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -Cl e -OR*;

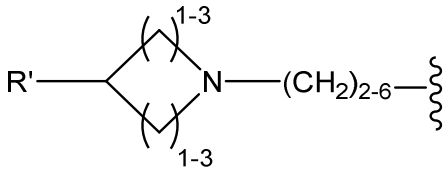
R_1 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO,

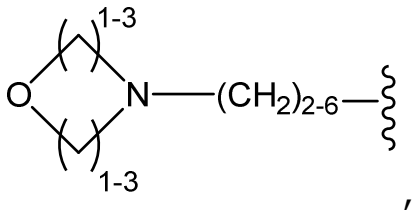
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não é um grupo n-butila;

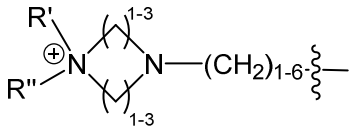
R_N é selecionado a partir de:

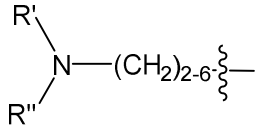


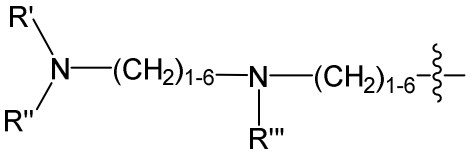
,


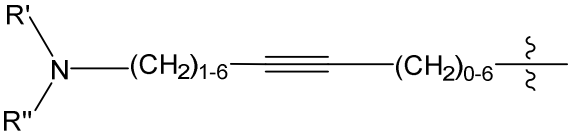
,


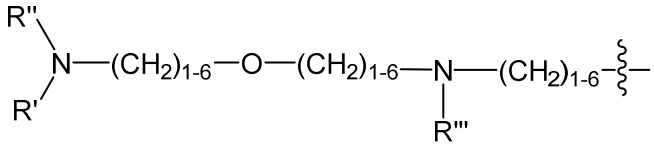
,


,


,


,


,


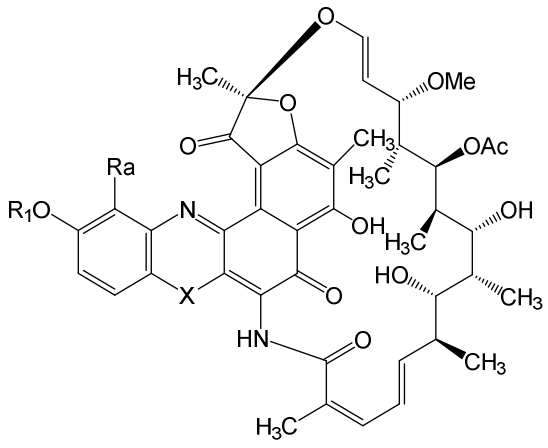
e


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico,

um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0313] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (II'):



(II')

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

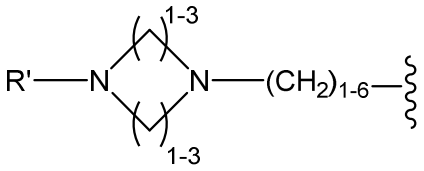
R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

R_1 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2,

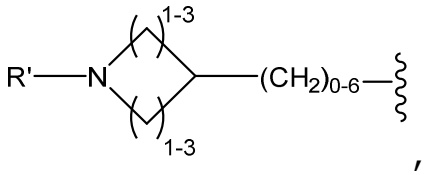
-(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2,

-(C=S)-N(R*)$_2$, -N(R*)-CHO,

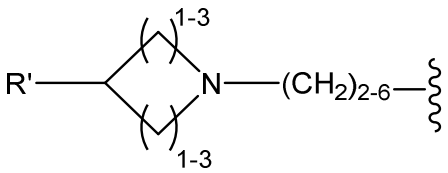
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO$_2$R*, -SO$_2$-N(R*)$_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -Si(R*)$_3$, -CF$_3$, -O-CF$_3$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não é um grupo n-butila; R_N é selecionado a partir de:



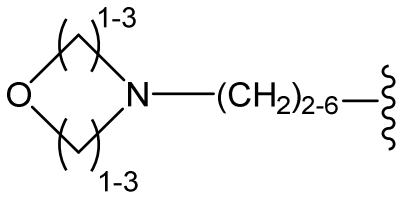
,



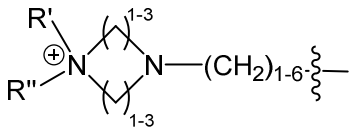
,



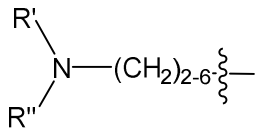
,



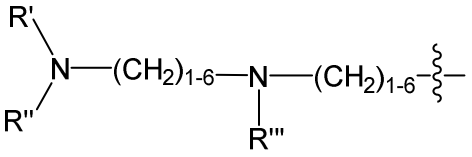
,



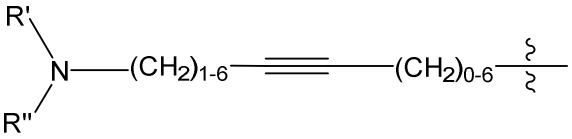
,



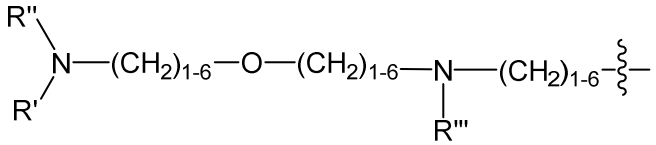
,



,



e

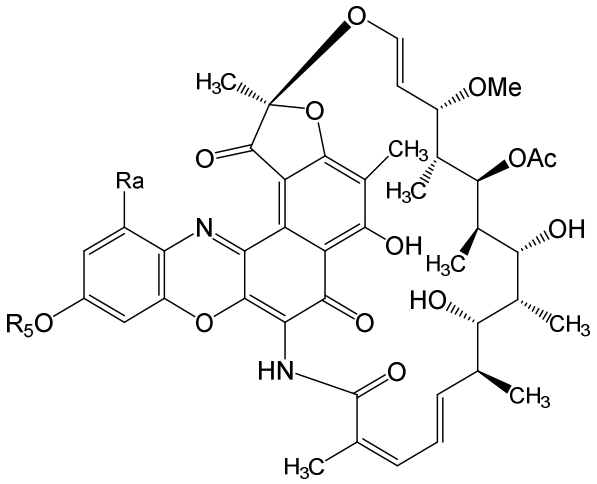


em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática,

uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0314] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (III):



(III)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

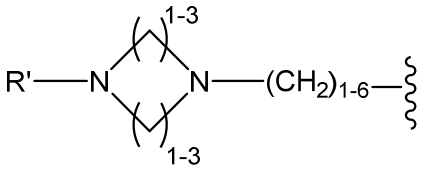
R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

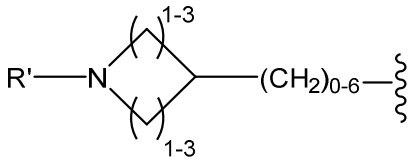
R_5 é selecionado a partir de R_N um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_5 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-(C=O)-R*, -(C=O)-R*, -CHO,

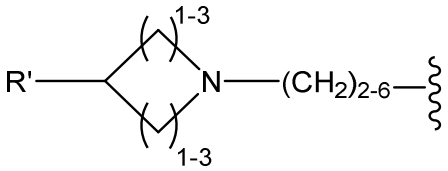
-CO_2H, -CO_2R^* e combinações dos mesmos, com a condição de que R_5 não é um grupo n-butila;

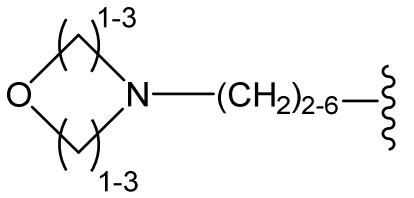
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos; e

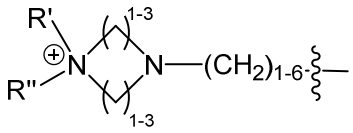
R_N é selecionado a partir de:

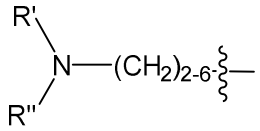


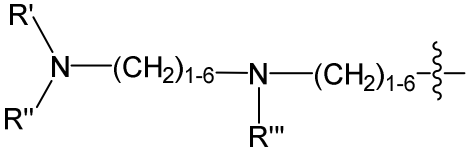
,


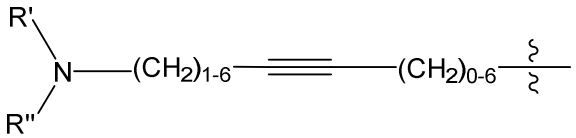
,


,


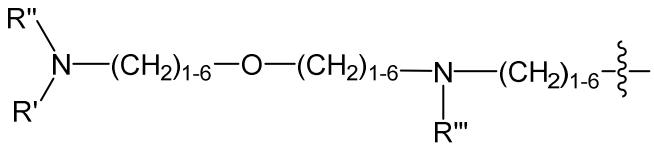
,


,


,


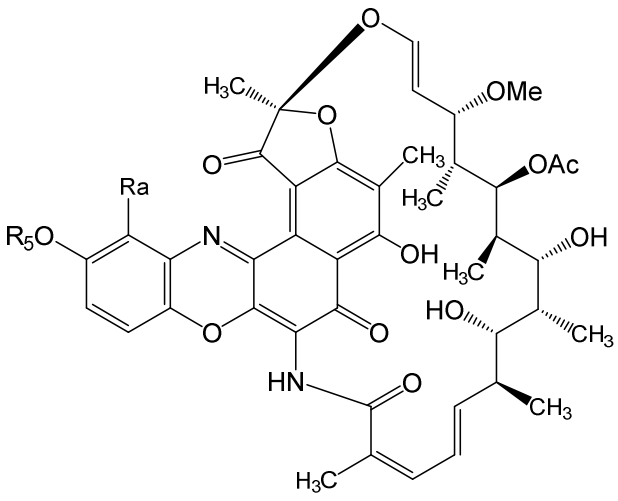
,


e



em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática.

[0315] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (III’):



(III’)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

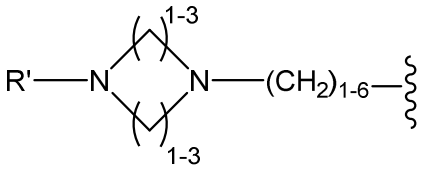
R_5 é selecionado a partir de R_N um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S,

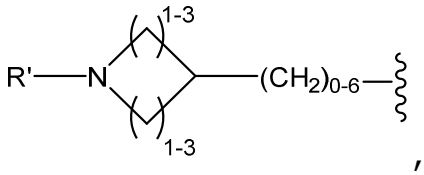
e em que R_5 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-(C=O)-R*, -(C=O)-R*, -CHO,

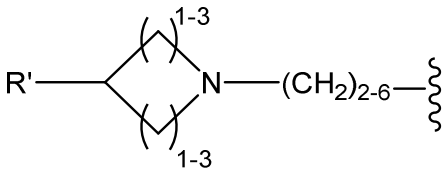
$-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_5 não é um grupo n-butila;

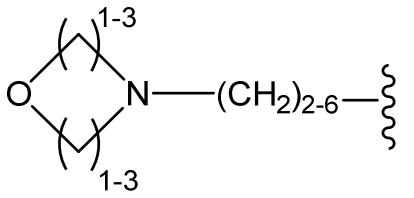
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos; e

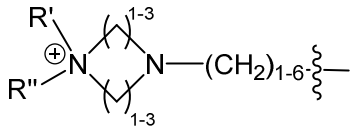
R_N é selecionado a partir de:

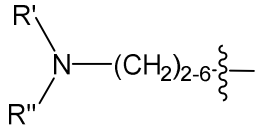


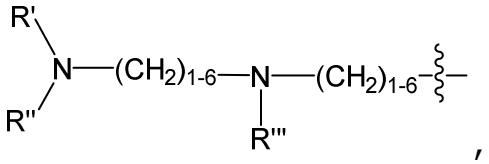
,


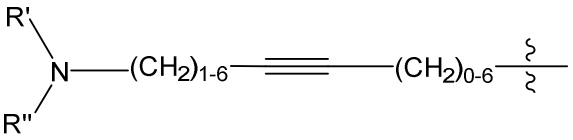
,


,


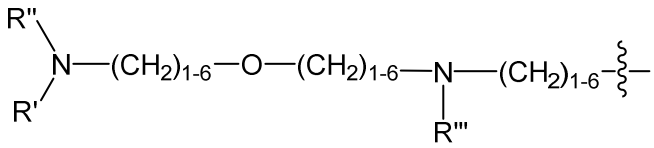
,


,


,


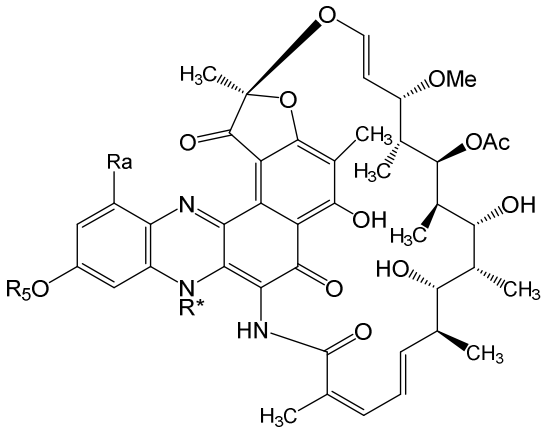
,


e



em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática.

[0316] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (IV):



(IV),

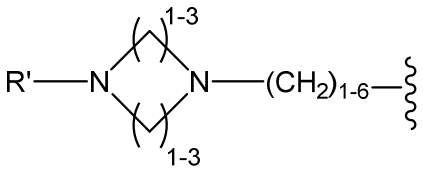
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

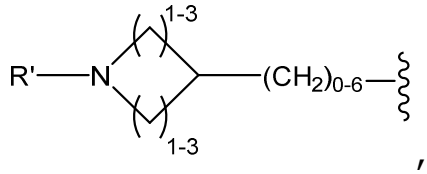
R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

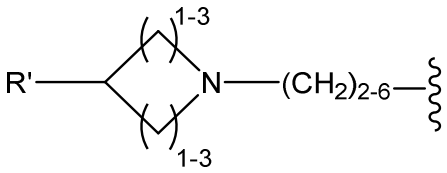
R_5 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_5 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$,

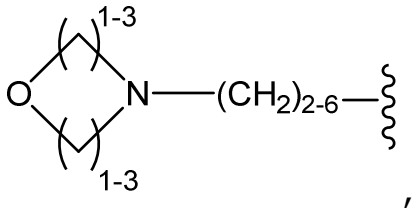
-N(R*)-(C=O)-R*, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R* e combinações dos mesmos;

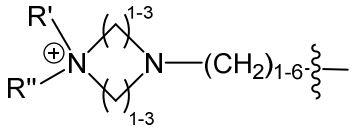
R_N é selecionado a partir de:

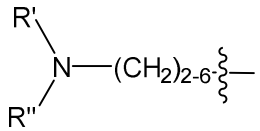


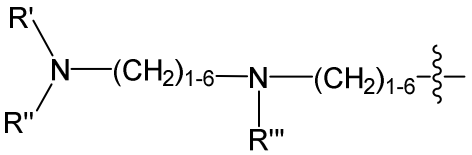
,


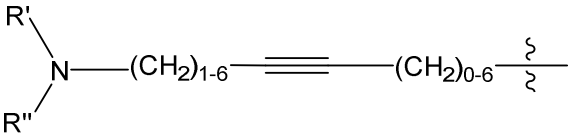
,


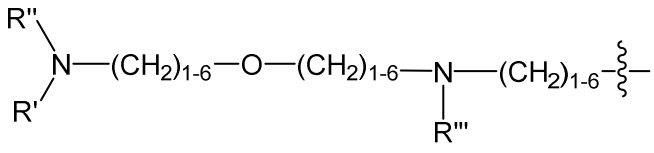
,


,


,


,


,


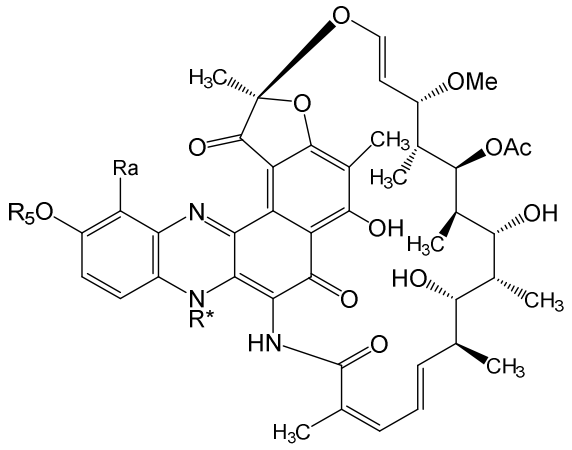
e


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado

a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0317] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (IV'):



(IV'),

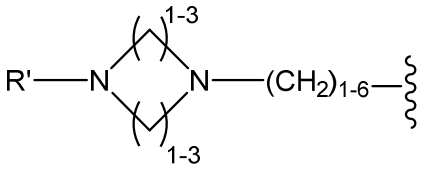
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

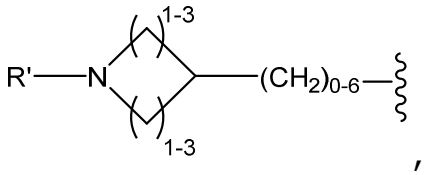
R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

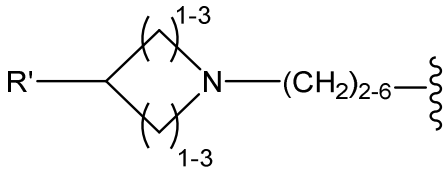
R_5 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_5 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-(C=O)-R*,

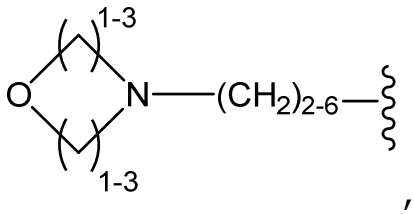
-(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R* e combinações dos mesmos;

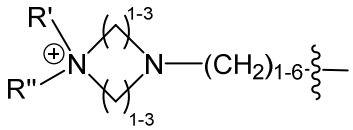
R_N é selecionado a partir de:

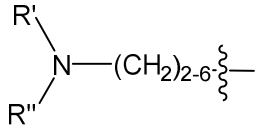


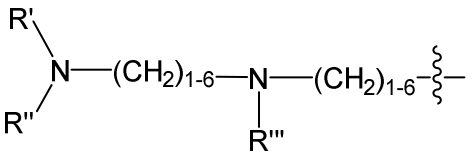
,


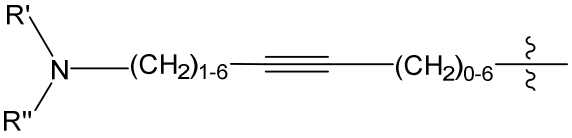
,


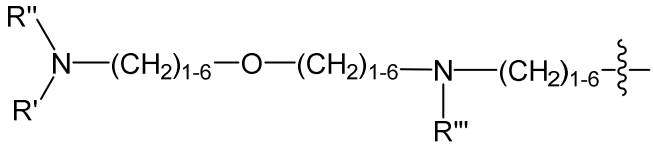
,


,


,


,


,


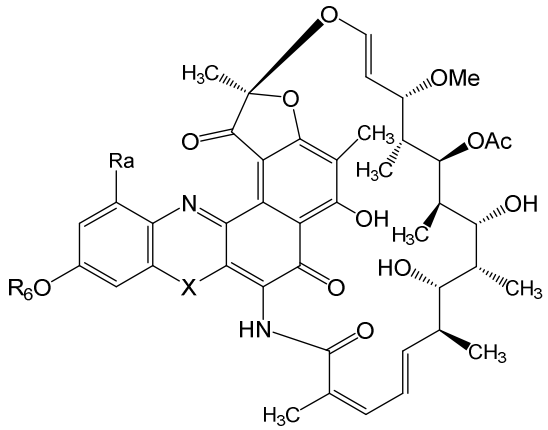
e


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico,

um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0318] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (V):



(V)

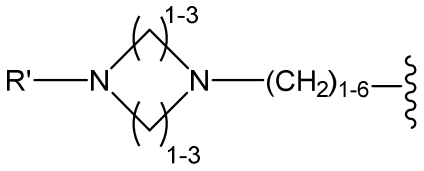
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

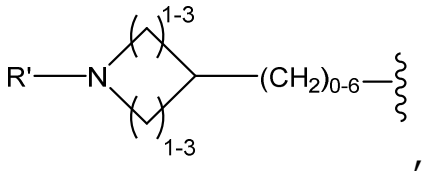
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

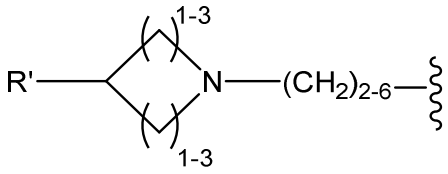
R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

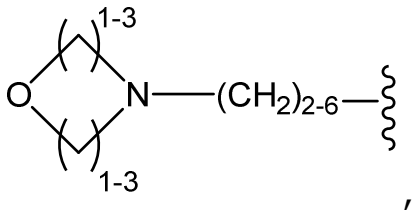
R_6 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_6 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -OH, -OR*, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^* e combinações dos mesmos, com a condição de que R_6 não é um grupo n-butila;

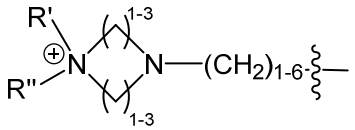
R_N é selecionado a partir de:

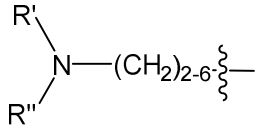


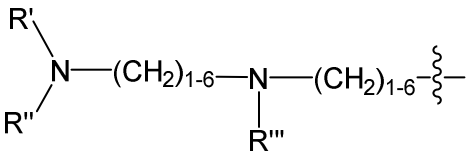
,


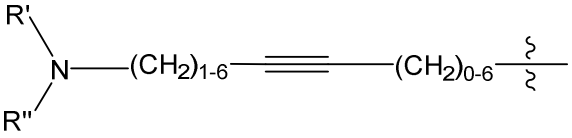
,


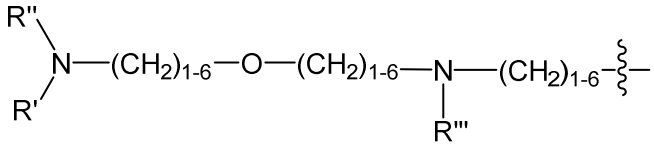
,


,


,


,


,


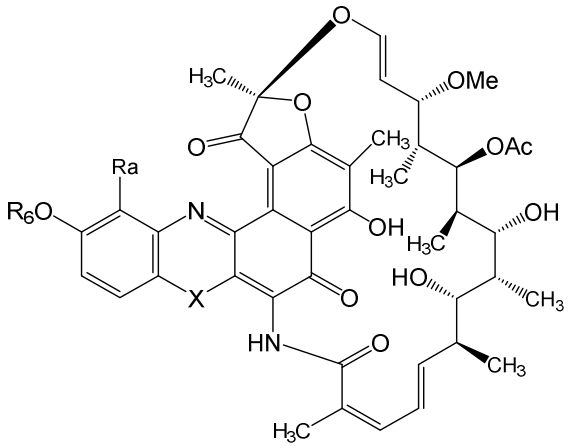
e


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico,

um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0319] Em uma modalidade, os compostos de análogo de rifamicina da revelação têm a estrutura da fórmula (V'):



(V')

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

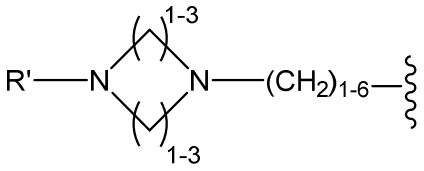
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

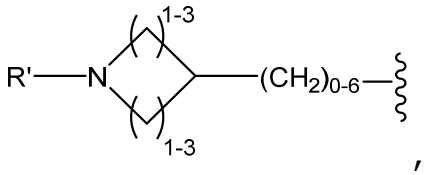
R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

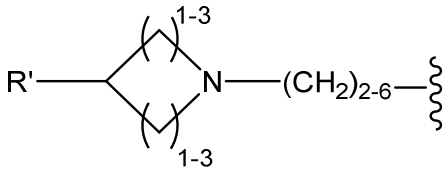
R_6 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_6 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -OH, -OR*,

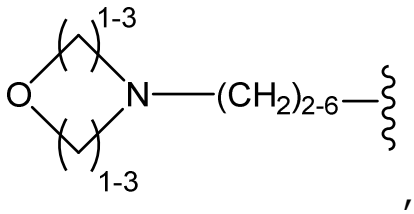
$-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-(C=O)-R*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_6 não é um grupo n-butila;

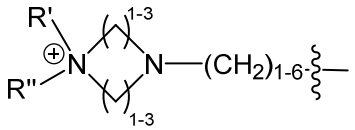
R_N é selecionado a partir de:

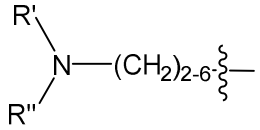


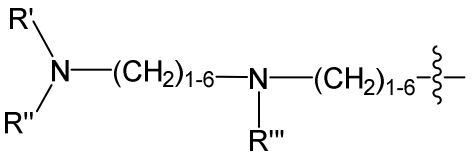
,


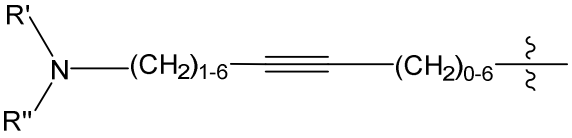
,


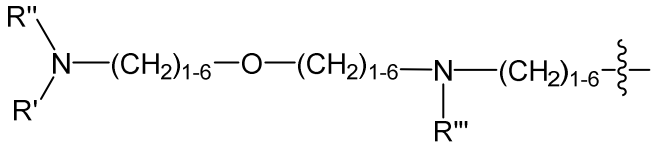
,


,


,


,


,


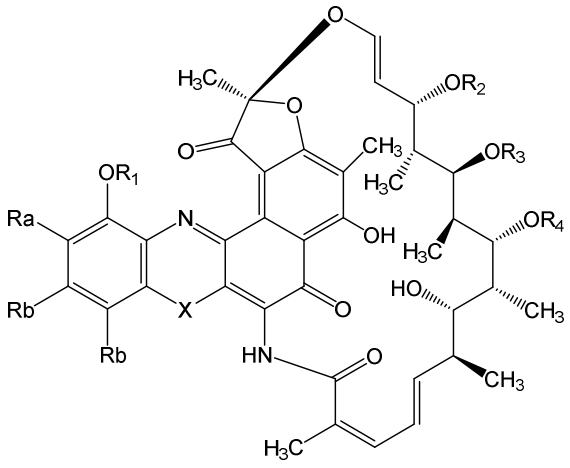
e


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico,

um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0320] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um composto análogo de rifamicina, intermediário ou precursor do mesmo que tem a estrutura da fórmula (B):



(B),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de um hidrogênio, R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$,

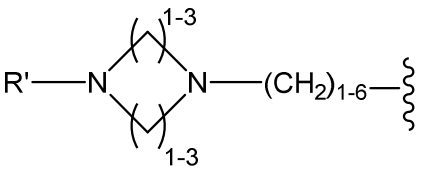
-$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*,

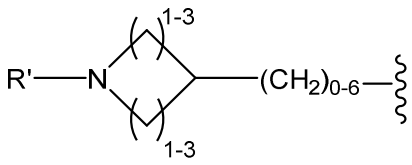
-(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*,-(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$,

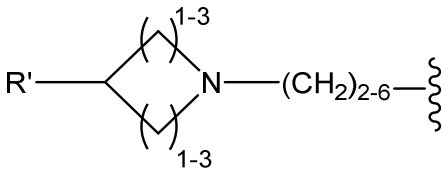
-(C=O)-NHNH$_2$, -O-(C=O)-NHNH$_2$, -(C=S)-NH$_2$, -(C=S)-N(R*)$_2$, -N(R*)-CHO,

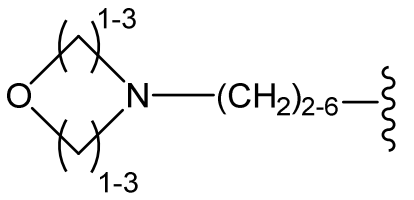
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO$_2$R*, -SO$_2$-N(R*)$_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -Si(R*)$_3$, -CF$_3$, -O-CF$_3$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

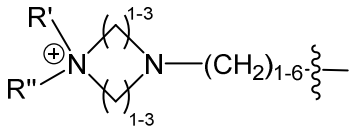
R_N é selecionado a partir de:

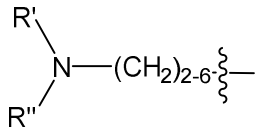


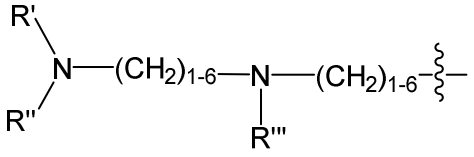
,


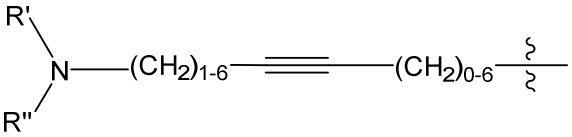
,


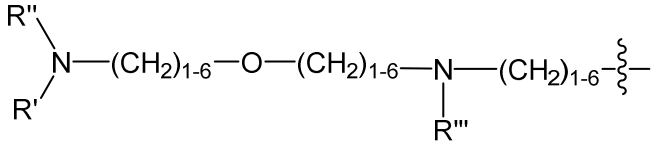
,


,


,


,


,


e


; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados

a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_6 alifático, e um grupo de proteção selecionado a partir de Fluorenilmetiloxicarbonila (FMOC) e *terc*-Butiloxicarbonila (BOC), ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, e

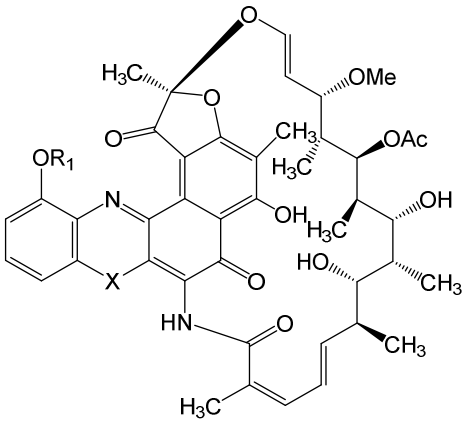
-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0321] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (B-1):



(B-1)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$,

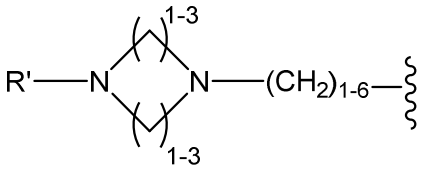
-$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$,

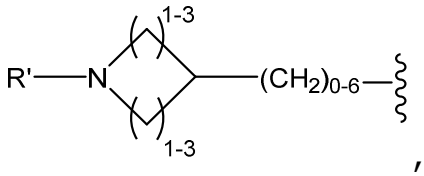
-(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO,

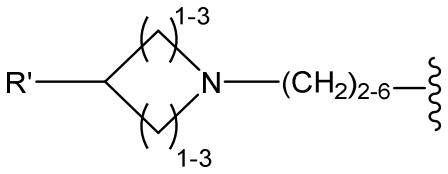
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não é um

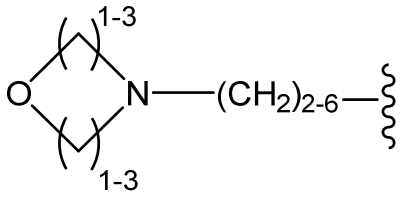
grupo n-butila;

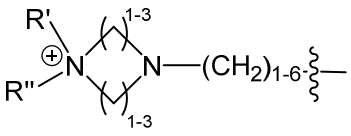
R_N é selecionado a partir de:

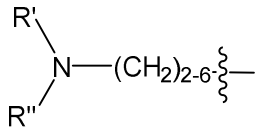


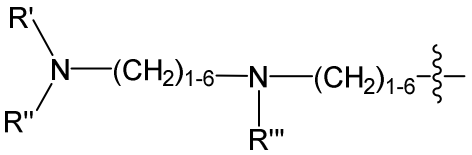
,


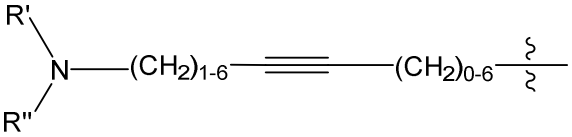
,


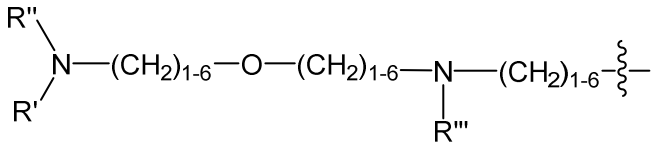
,


,


,


,


,


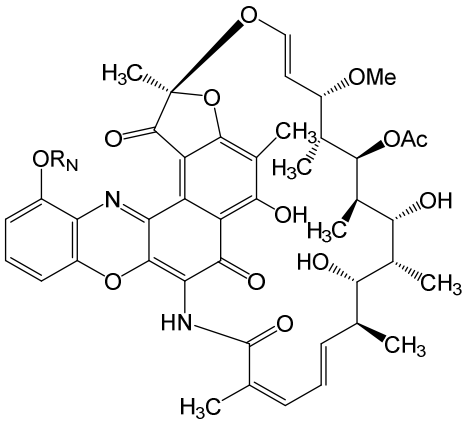
e


; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado

a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

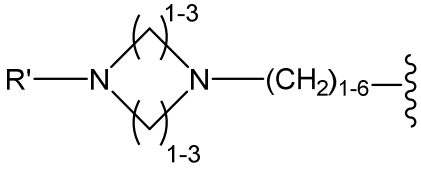
[0322] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (B-2):



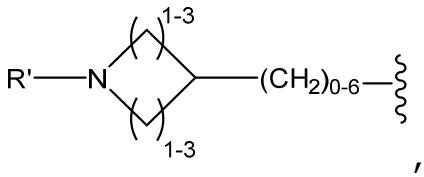
(B-2)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

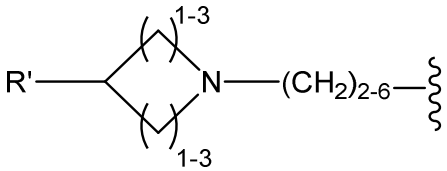
R_N é selecionado a partir de:



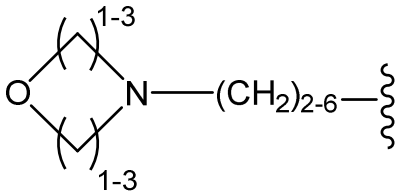
,



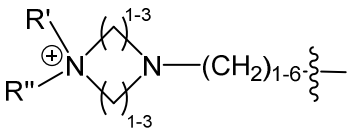
,



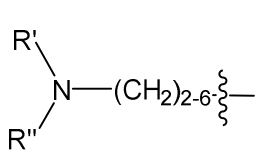
,



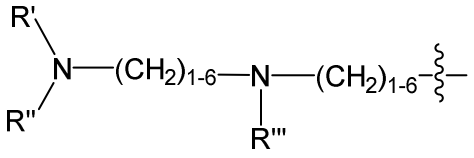
,



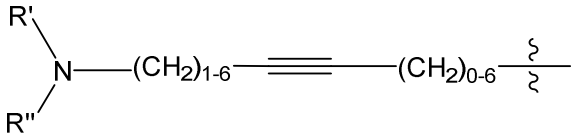
,



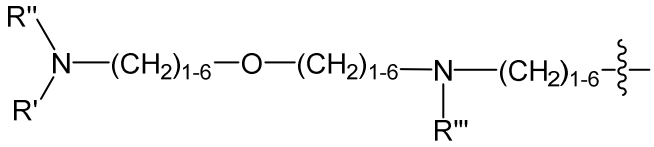
,



,

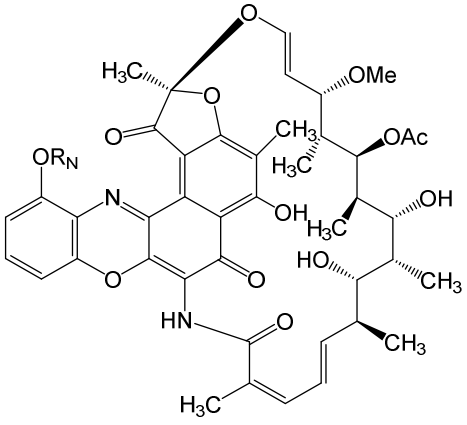


e



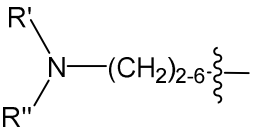
em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática.

[0323] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (B-2):



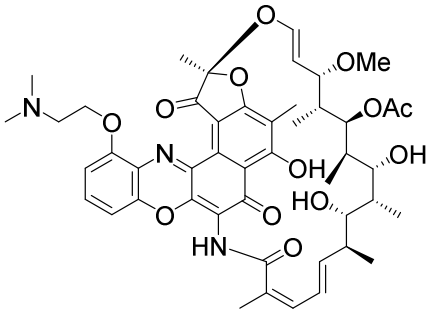
(B-2)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:



R_N é em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R’ e R” são selecionados a partir de um hidrogênio e um hidrocarboneto alifático C_1-C_6.

[0324] Em uma modalidade, um composto análogo de rifamicina tem uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0325] Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que R_1 é selecionado a partir de R_N, um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de O e N, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, C_{1-3} alcóxido,

$-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, $-O-N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -N(R*)-(C=O)-R*,

$-(C=O)-R^*$, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-N(R^*)_2$,

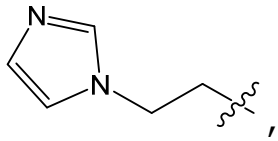
$-Si(R^*)_3$, $-CF_3$, $-O-CF_3$ e combinações dos mesmos, com a

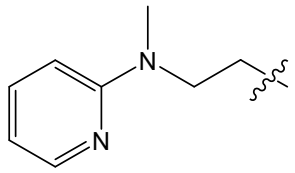
condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio.

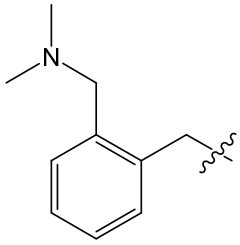
[0326] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que R_1 é uma combinação de um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático e um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático.

[0327] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que R_1 é uma combinação de um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático e um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático.

[0328] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que R_1 é selecionado a partir de:



,


e


.

[0329] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático substituído com um ou mais dentre $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$ ou $-N(R^*)-(C=O)-R^*$.

[0330] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático substituído com $-NH-(C=O)-CH_3$ ou $-N(CH_3)-(C=O)-CH_3$.

[0331] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que R_a é hidrogênio.

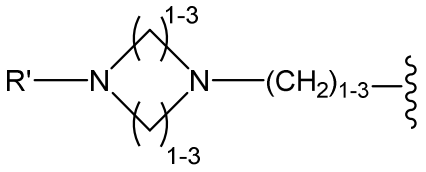
[0332] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das

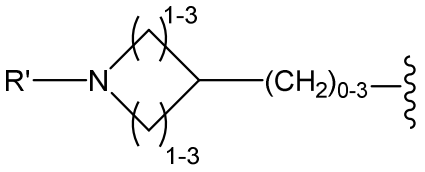
fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que Ra é -OH.

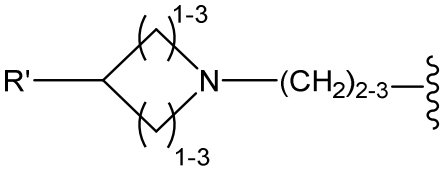
[0333] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que Ra é -Cl.

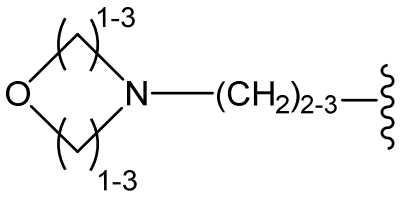
[0334] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que Ra é -OR*, e R* é selecionado a partir de um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático e combinações dos mesmos.

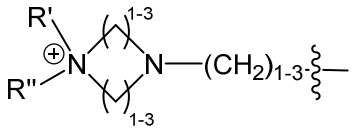
[0335] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que R_N é selecionado a partir de:

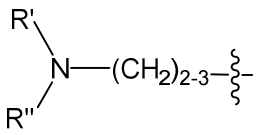


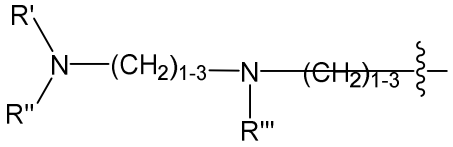
,


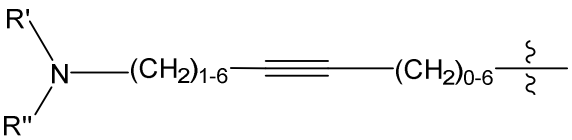
,


,


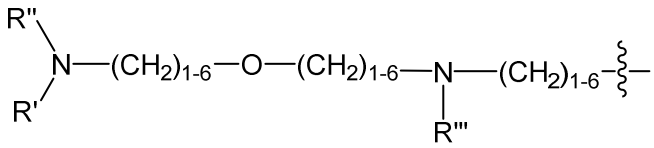
,


,


,


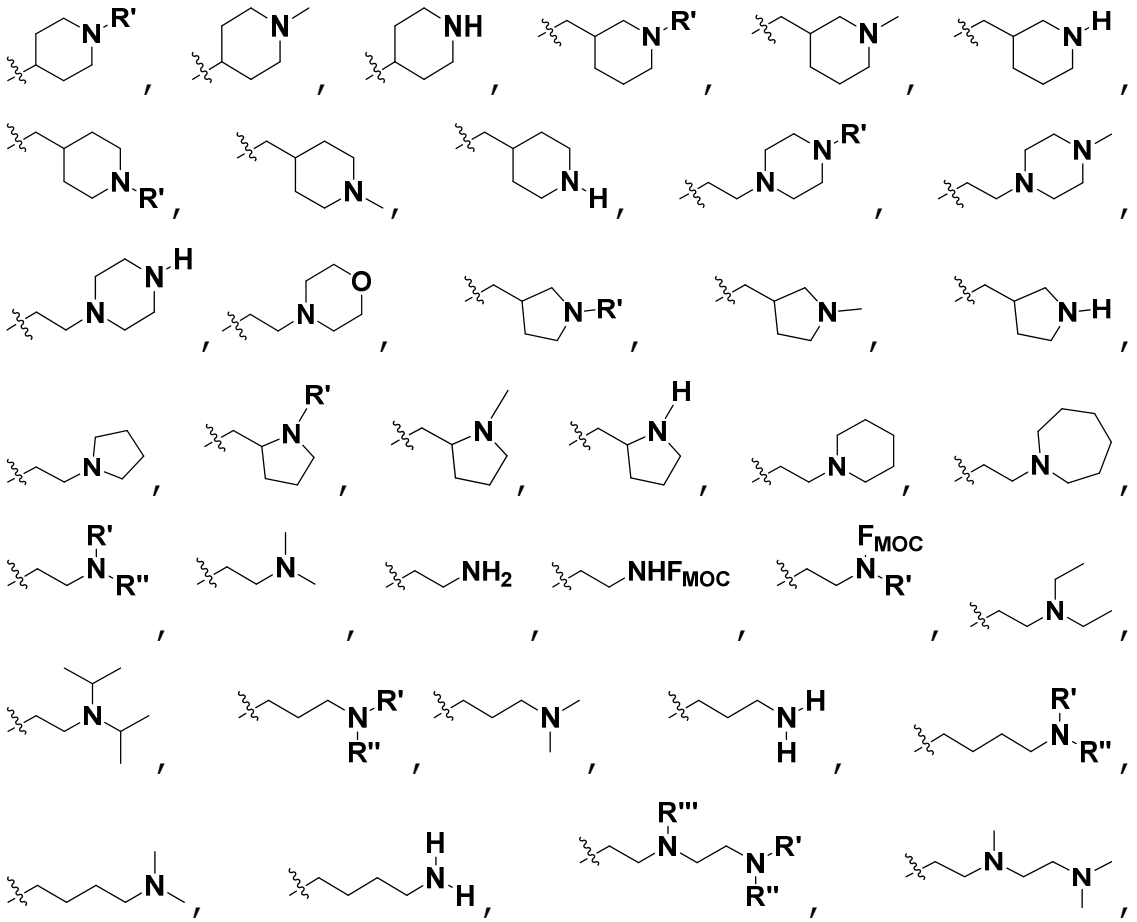
,


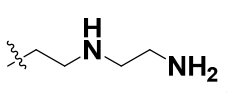
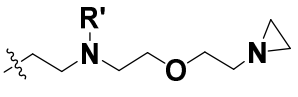
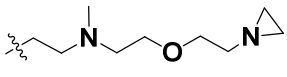
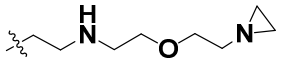
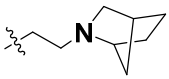
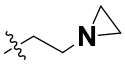
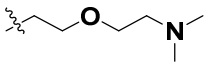
e



em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática.

[0336] Em uma modalidade, de acordo com qualquer uma das fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que R_N é selecionado a partir de:

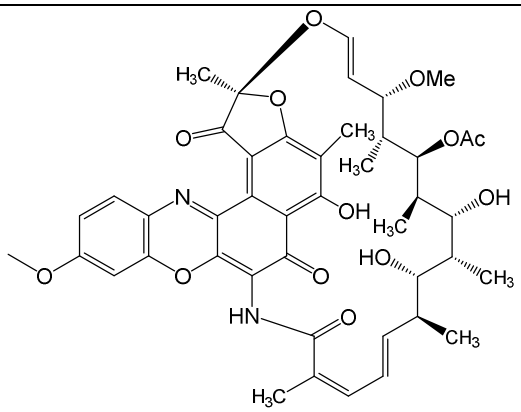
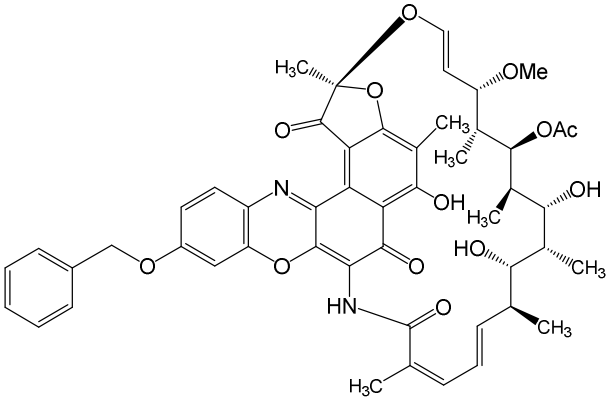
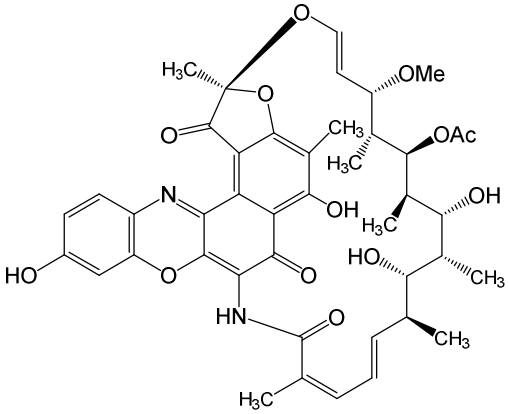


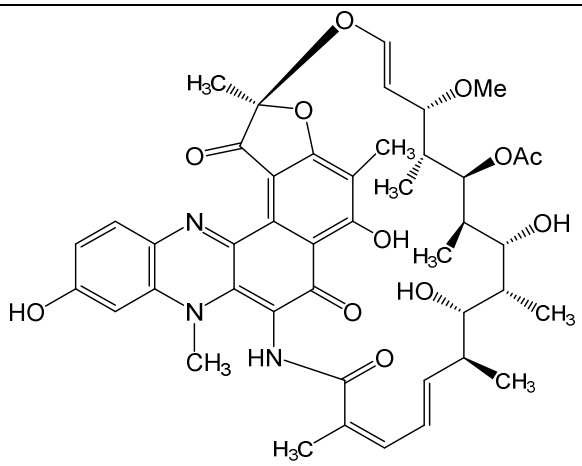
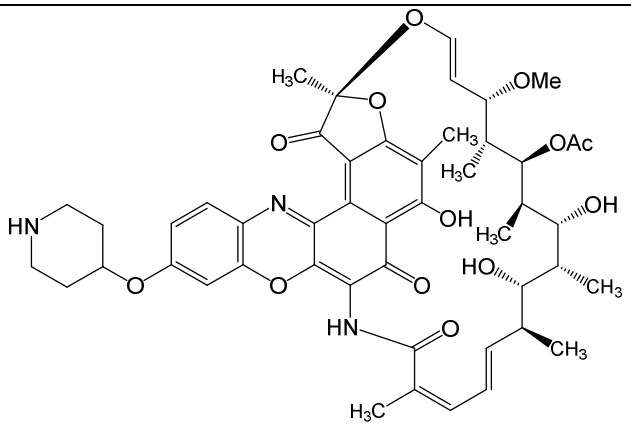
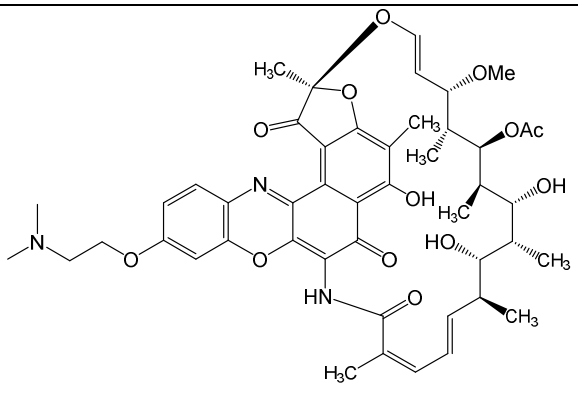
 ,  ,  ,  ,  ,  e  ; em que R' é hidrogênio, hidrocarboneto alifático ou um grupo de proteção, e em que o símbolo 〰 representa o ponto de união;

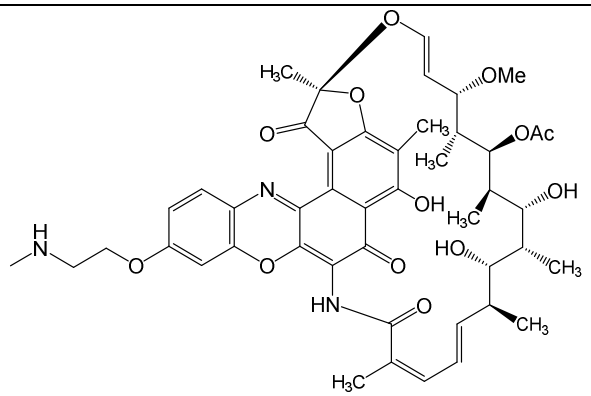
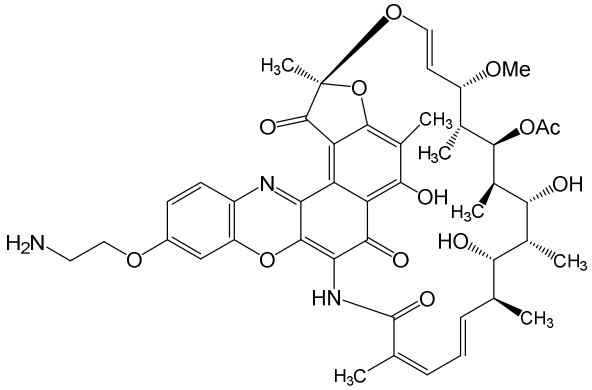
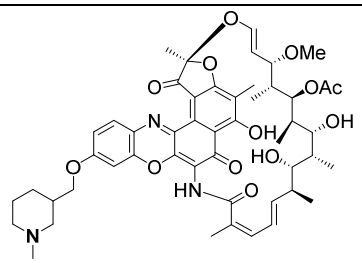
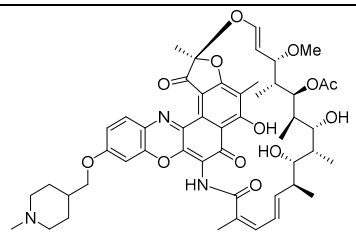
[0337] Em uma modalidade de qualquer uma das fórmulas anteriores, é fornecido um composto em que R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_6 alifático, um hidrocarboneto C_6-C_7 aromático e combinações dos mesmos, que compreendem adicionalmente 0-3 heteroátomos selecionados a partir de O e N e combinações dos mesmos; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e N e combinações dos mesmos.

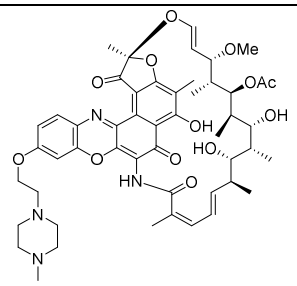
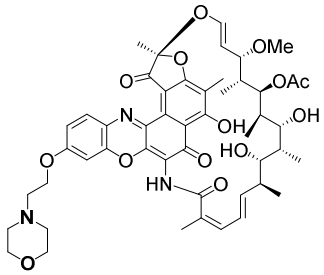
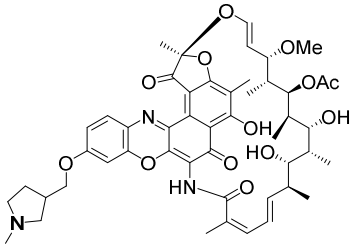
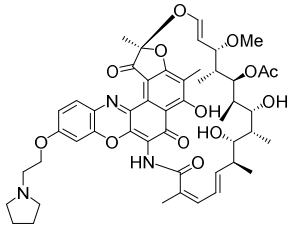
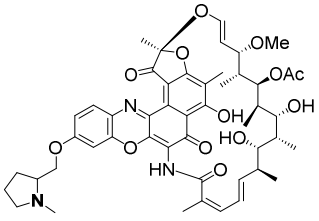
[0338] Algumas modalidades não limitantes e exemplificativas dos compostos de análogo de rifamicina, de acordo com a revelação, são mostradas na **Tabela 1** abaixo:

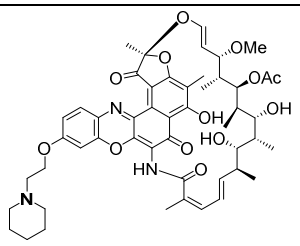
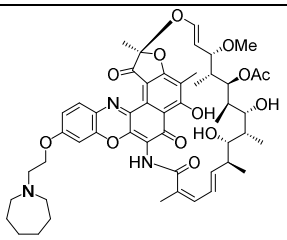
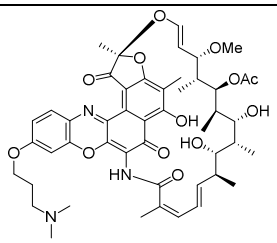
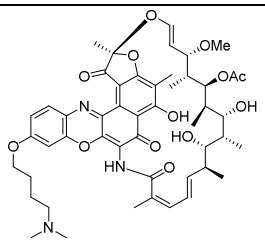
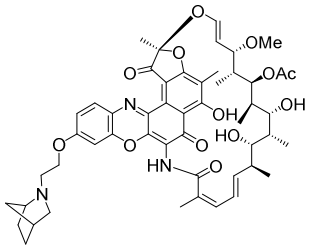
Tabela 1: Seleção de análogos de rifamicina de acordo com a revelação

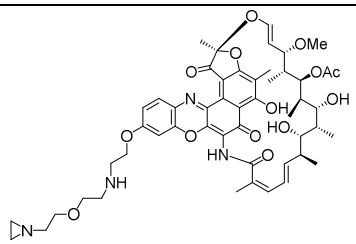
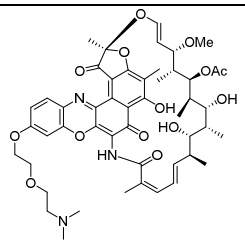
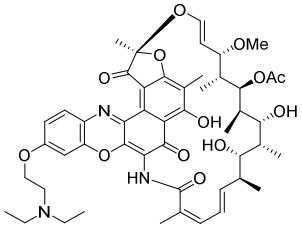
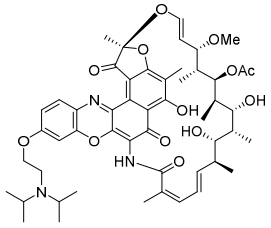
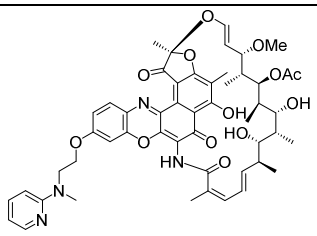
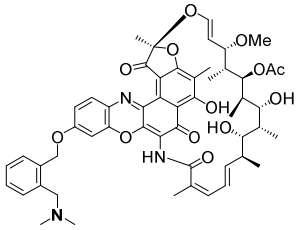
Estrutura de Composto Análogo a Rifamicina	Número de Composto
	1a
	1b
	1c

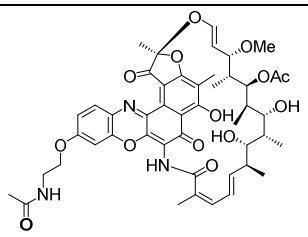
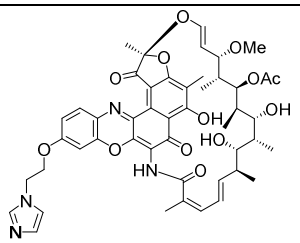
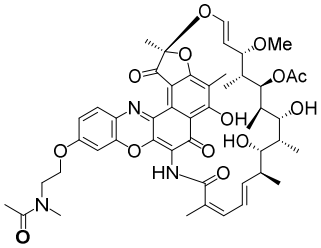
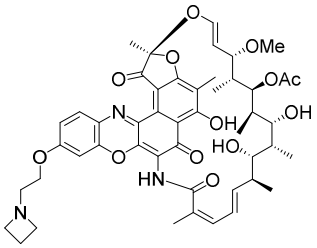
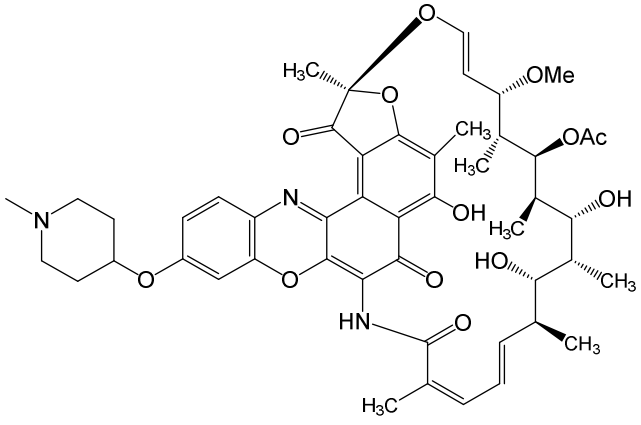
Estrutura de Composto Análogo a Rifamicina	Número de Composto
	1d
	14
	16a

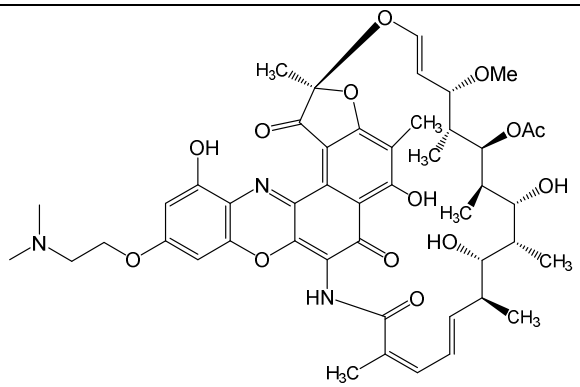
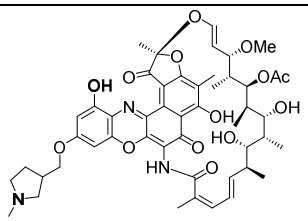
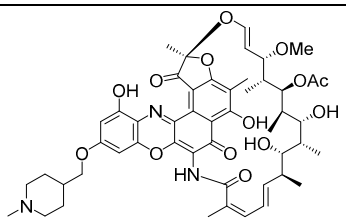
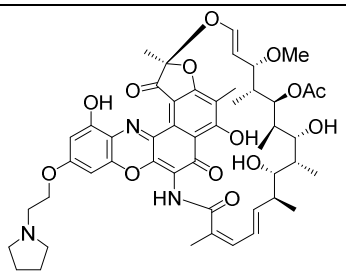
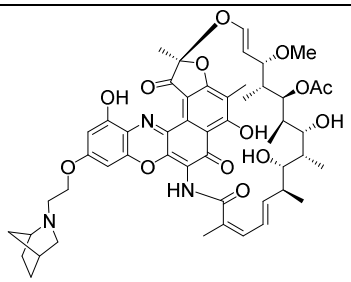
Estrutura de Composto Análogo a Rifamicina	Número de Composto
	16d
	16e
	16f
	16 g

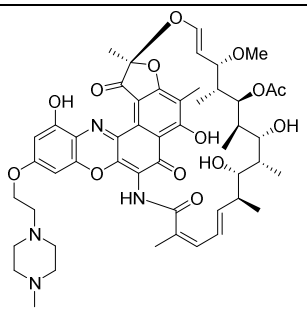
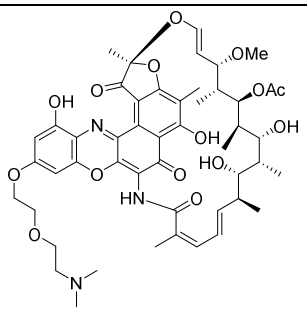
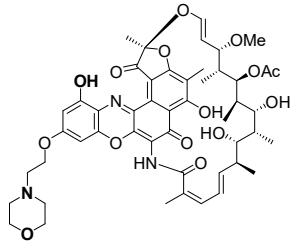
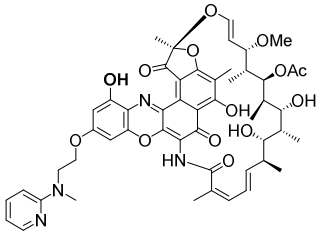
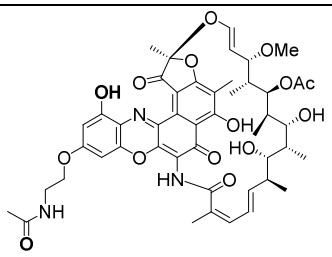
Estrutura de Composto Análogo a Rifamicina	Número de Composto
	16h
	16i
	16j
	16k
	16l

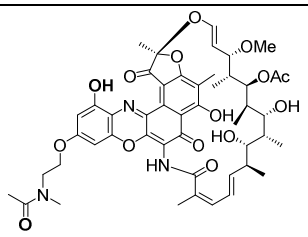
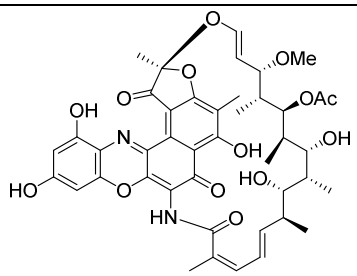
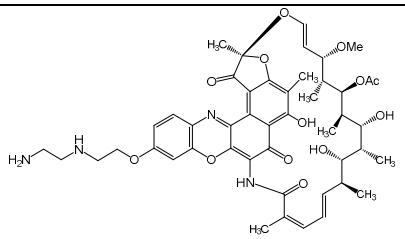
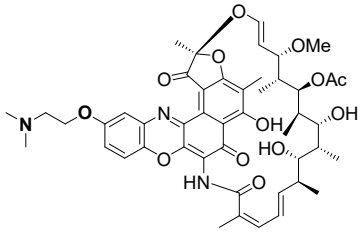
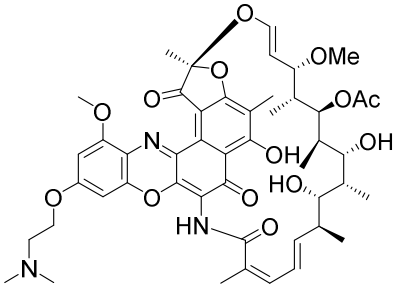
Estrutura de Composto Análogo a Rifamicina	Número de Composto
	16m
	16n
	16o
	16p
	16q

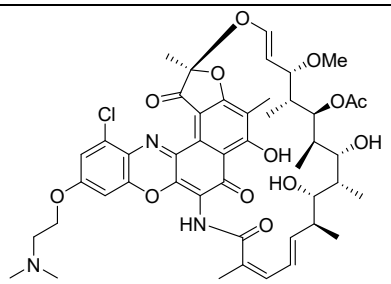
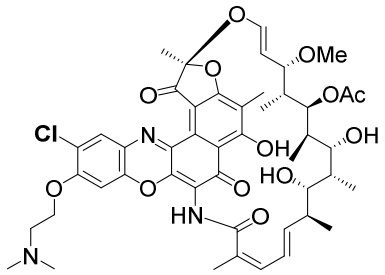
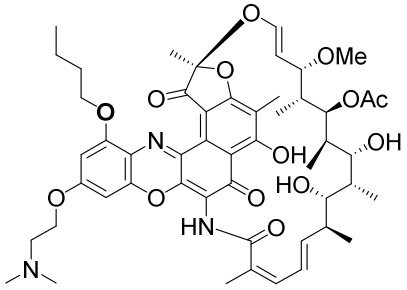
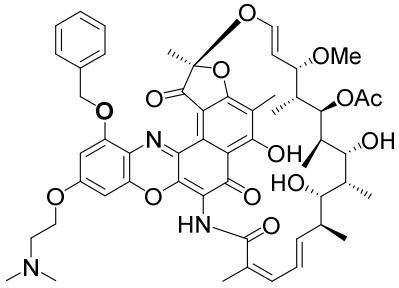
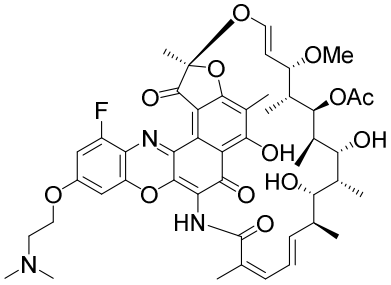
Estrutura de Composto Análogo a Rifamicina	Número de Composto
	16r
	16s
	16t
	16u
	16v
	16w

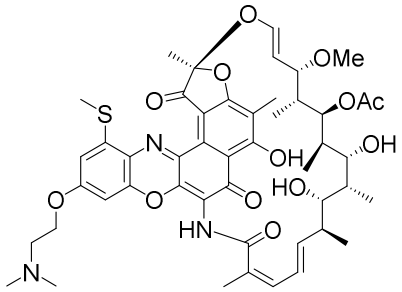
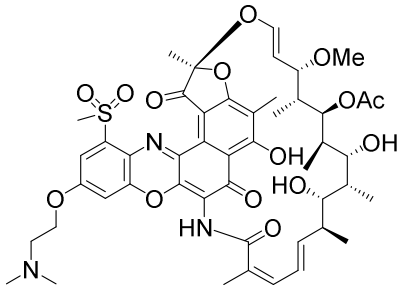
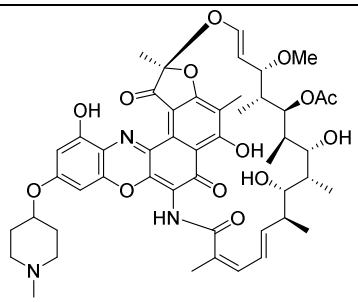
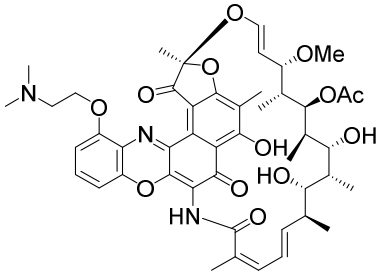
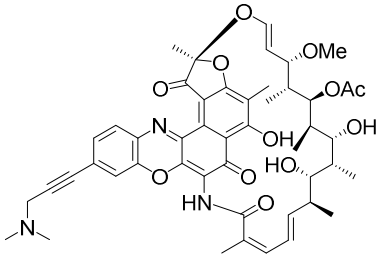
Estrutura de Composto Análogo a Rifamicina	Número de Composto
	16x
	16y
	16z
	16z-1
	17

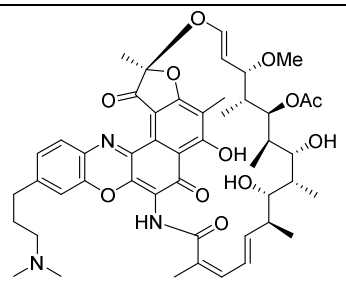
Estrutura de Composto Análogo a Rifamicina	Número de Composto
	**29**
	**29a**
	**29b**
	**29c**
	**29d**

Estrutura de Composto Análogo a Rifamicina	Número de Composto
	29e
	29f
	29 g
	29h
	29i

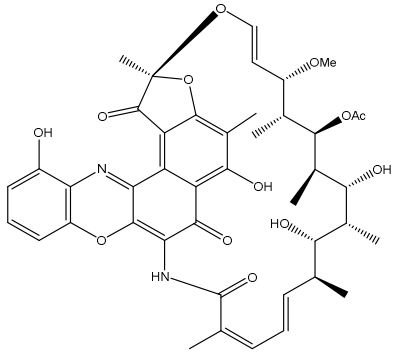
Estrutura de Composto Análogo a Rifamicina	Número de Composto
	29j
	29k
	35
	38
	43

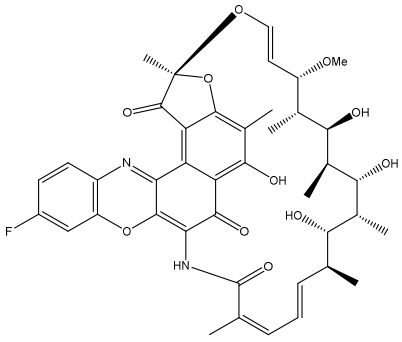
Estrutura de Composto Análogo a Rifamicina	Número de Composto
	45
	48
	50
	52
	55

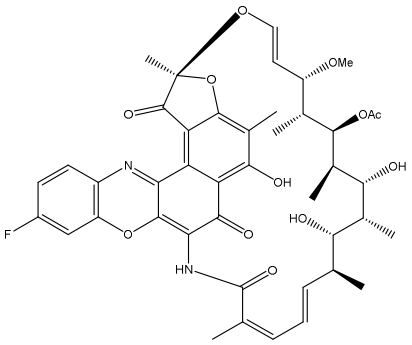
Estrutura de Composto Análogo a Rifamicina	Número de Composto
	60
	61
	68
	71
	72

Estrutura de Composto Análogo a Rifamicina	**Número de Composto**
	**75**

[0339] Em uma modalidade, um composto análogo de rifamicina da revelação tem uma estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em:

 (**P1**),

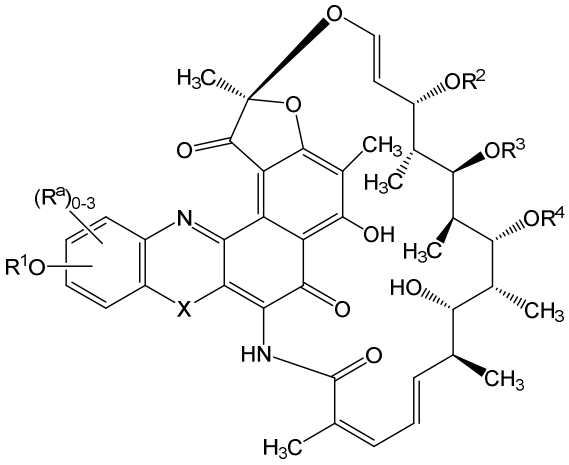
 (**P2**),



(**P3**),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0340] Em um aspecto, os compostos da revelação têm a estrutura da Fórmula (IA):



(IA)

em que:

X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_6-C_{20} de arila, um hidrocarboneto C_1-C_{20} de heteroarila e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl,

-Br, -I, -OH, -OR*, -NO, $-NO_2$, $-NO_3$, -O-NO, $-N_3$, $-NH_2$, -

NHR^*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, $-N(R^*)-OH$, $-O-N(R^*)_2$, $-N(R^*)-O-R^*$, $-CN$, $-NC$, $-(C=O)-R^*$, $-CHO$, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, $-(C=O)-S-R^*$,

$-O-(C=O)-H$, $-O-(C=O)-R^*$, $-S-(C=O)-R^*$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-N(R^*)_2$, $-(C=O)-NHNH_2$,

$-O-(C=O)-NHNH_2$, $-(C=S)-NH_2$, $-(C=S)-N(R^*)_2$, $-N(R^*)-CHO$, $-N(R^*)-(C=O)-R^*$, $-SCN$, $-NCS$, $-NSO$, $-SSR^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2-N(R^*)_2$, $-S(=O)-OR^*$, $-S(=O)-R^*$, $-Si(R^*)_3$, $-CF_3$, $-O-CF_3$ e combinações dos mesmos;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} de cadeia linear, ramificada ou alifático cíclico, ou $-(C=O)-R^*$, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, OR*, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, $-(C=O)-R^*$, $-CHO$, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, $-SR^*$, SO_2R^*, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a e R_b são opcionalmente substituídos com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_6-C_{20} de arila, um hidrocarboneto C_1-C_{20} de heteroarila e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0341] Em uma modalidade, X é -O-, R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_3 alifático, R_2 é um grupo metila, R_3 é Ac ($-(C=O)-CH_3$), R_4 é um hidrogênio, e R_a é um hidrogênio.

[0342] Em uma modalidade, X é -O-, R_1 é um grupo benzila, R_2 é um grupo metila, R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3), R_4 é um hidrogênio e R_a é um hidrogênio.

[0343] Em uma modalidade, X é -O-, R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_8 alifático que compreende 1-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, R_2 é um grupo metila, R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3), R_4 é um hidrogênio e R_a é um hidrogênio.

[0344] Em uma modalidade, X é -O-, R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_8 alifático substituído com um ou mais dentre -NH_2, -NHR*, -N(R*)$_2$, R_2 é um grupo metila, R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3), R_4 é um hidrogênio e R_a é um hidrogênio.

[0345] Em uma modalidade, X é -NCH_3-, R_1 é -OH, R_2 é um grupo metila, R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3), R_4 é um hidrogênio, e R_a é um hidrogênio.

[0346] A presente revelação também inclui sais dos compostos descritos no presente documento. Como usado no presente documento, o termo "sais” se refere a derivados dos compostos revelados em que o composto original é modificado ao converter uma fração ácida ou básica existente em sua forma de sal. Exemplos de sais incluem, porém sem limitação, ácido mineral (como HC1, HBr, H_2SO_4) ou ácido orgânico (como sais de ácido acético, ácido benzoico, ácido trifluoroacético de resíduos básicos, como aminas; álcali (como Li, Na, K, Mg, Ca) ou sais orgânicos (como trialquilamônio) de resíduos ácidos, como ácidos carboxílicos; e similares. Os sais do presente pedido podem ser sintetizados a partir do composto parental que contém métodos químicos convencionais de fração básica ou ácida. De modo geral, tais sais podem ser preparados reagindo-se o ácido livre ou as formas de base desses compostos com uma

quantidade estequiométrica da base ou do ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico ou em uma mistura dos dois. Em algumas modalidades, meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila (ACN) podem ser usados.

[0347] O presente pedido também inclui sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos no presente documento. Os “sais farmaceuticamente aceitáveis” incluem um subconjunto dos “sais” descritos acima que são sais não tóxicos convencionais do composto parental formado, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. As listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edição, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, página 1418 e Berge, SM *et al*, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1, 1-19. A expressão “farmaceuticamente aceitável” é empregada no presente documento para se referir àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem excesso de toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, compatível com uma razão de benefício/risco razoável.

[0348] A preparação de compostos pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade para proteção e desproteção, e a seleção de grupos de proteção adequados pode ser prontamente determinada por um técnico no assunto. A química de grupos de proteção pode ser encontrada, por exemplo, em Wuts e Greene, *Greene Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edição, John Wiley & Sons: Nova York,

2006. Em uma modalidade não limitante, grupos de proteção podem incluir 1-cloroetil carbonila (ACE), acetoíla, benzila (Bn), benziloxi carbonila (CBz), formila, metil carbonila, trifluoroacetila, t-butóxi carbonila (Boc) e fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc).

[0349] Os compostos análogos de rifamicina retratados no presente documento incluem todas as formas isoméricas (por exemplo, enantiomérica, diastereomérica e geométrica (ou conformacional)) do composto; por exemplo, as configurações de R e S para cada centro assimétrico, (Z) e (E) isômeros de ligação dupla, e (Z) e (E) isômeros conformacionais. Portanto, isômeros estereoquímicos simples bem como misturas enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais) dos presentes compostos estão no escopo da revelação. Todas as formas tautoméricas dos compostos apresentadas no presente documento também estão no escopo da revelação.

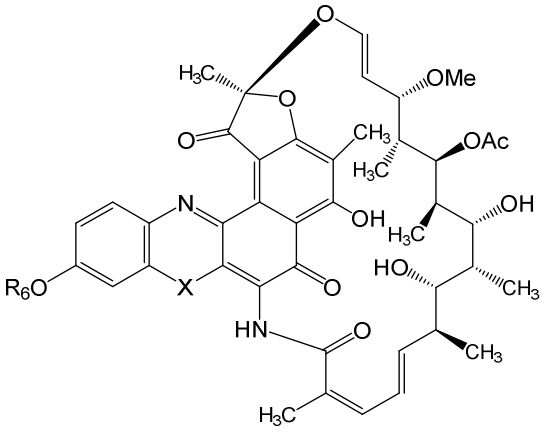
[0350] Os compostos análogos de rifamicina descritos no presente documento também incluem todos os compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, os compostos que têm as presentes estruturas, exceto para a substituição de hidrogênio por deutério ou trítio ou a substituição de um carbono para um carbono enriquecido por ^{11}C- ou ^{13}C- ou ^{14}C, ou a substituição de um oxigênio por um oxigênio enriquecido por ^{17}O- ou ^{18}O, ou a substituição de um nitrogênio por um nitrogênio enriquecido por ^{15}N estão no escopo dessa revelação.

[0351] As formas cristalinas dos compostos da revelação e sais dos mesmos também estão no escopo da revelação. Os

compostos da revelação podem ser isolados em várias formas amorfas e polimórficas cristalinas, incluindo, sem limitação, formas amorfas e polimórficas cristalinas que são anidras, hidratadas, não solvatadas ou solvatadas. Os hidratos exemplificativos incluem hemi-hidratos, mono-hidratos, di-hidratos e semelhantes. Em algumas modalidades, os compostos da revelação são anidros e não solvatados. Por "anidro" significa que a forma cristalina do composto não contém essencialmente ligação de água na estrutura reticular de cristal, isto é, o composto não forma um hidrato cristalino.

Métodos de Fabricação

[0352] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (V):

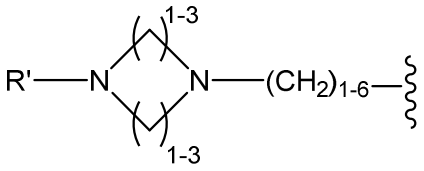


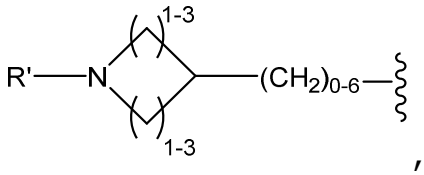
(V),

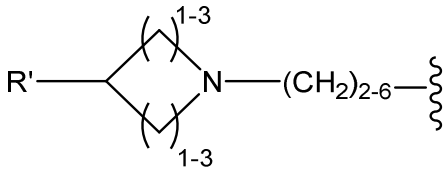
em que X é selecionado a partir de -O- e NR*-;

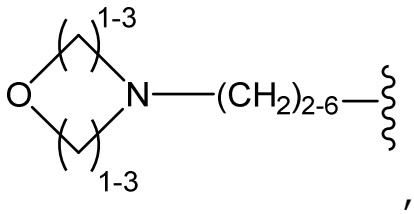
R_6 é selecionado a partir de um R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos,

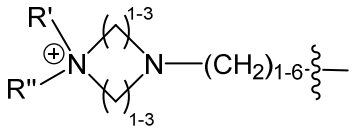
R_N é selecionado a partir de:

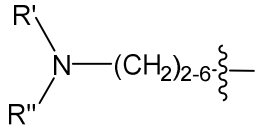


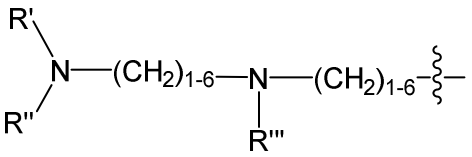
,


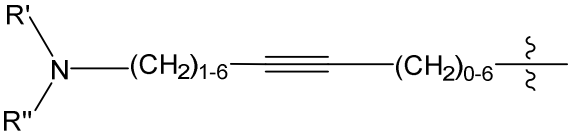
,


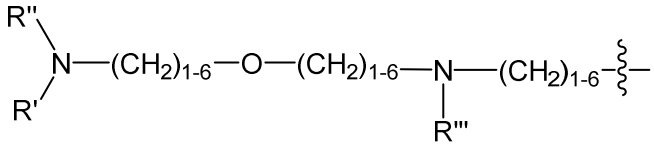
,


,


,


,


,


e


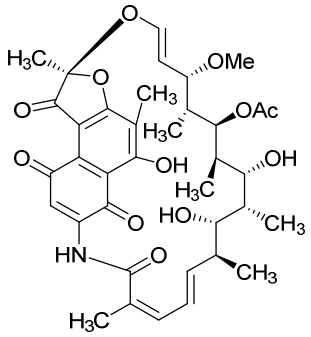
em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico,

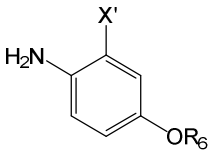
um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos,

que compreende as etapas de:

(a) entrar em contato com Rifamicina S que tem a estrutura:



com um composto que tem a estrutura da fórmula (VI):

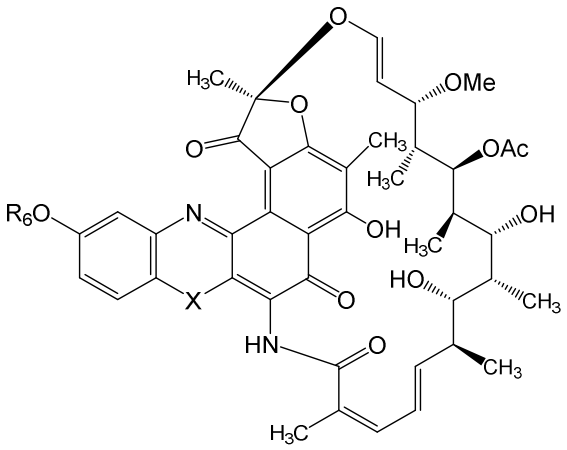


(VI),

em que X’ é selecionado a partir de -OH e -NHR*, e

(b) tratar o produto da etapa (a) com um agente oxidante.

[0353] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura da fórmula (V’):

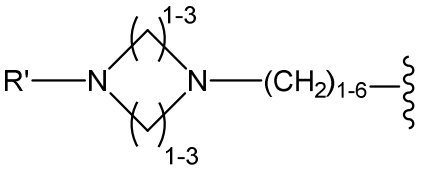


(V'),

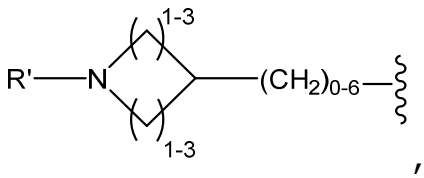
em que X é selecionado a partir de -O- e NR*-;

R_6 é selecionado a partir de um R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos,

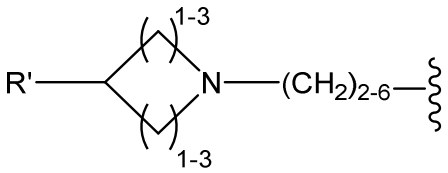
R_N é selecionado a partir de:



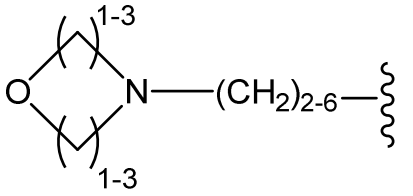
,



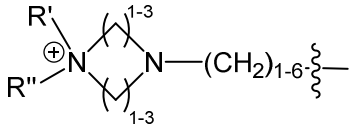
,



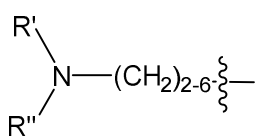
,



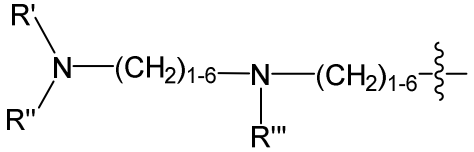
,



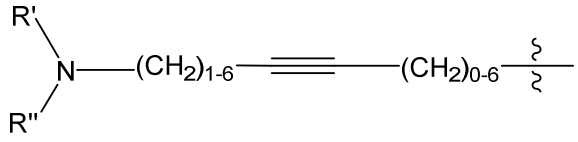
,



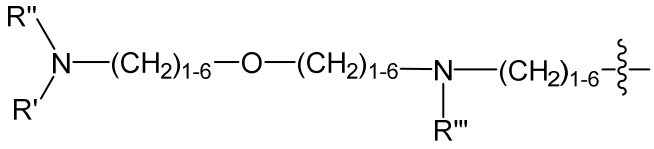
,



,



e

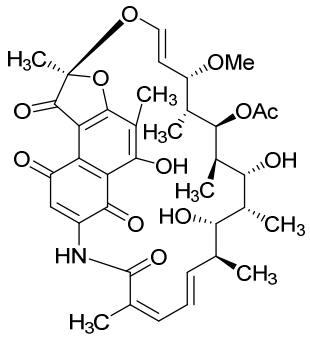


em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

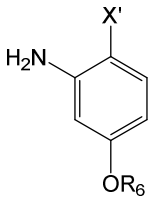
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos,

que compreende as etapas de:

(a) entrar em contato com Rifamicina S que tem a estrutura:



com um composto que tem a estrutura da fórmula (VI’):

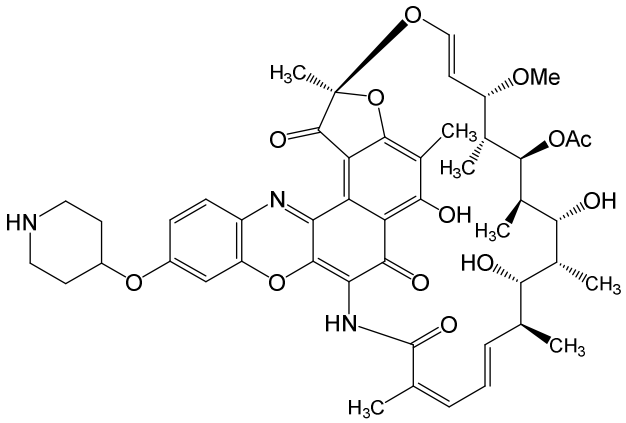


(VI'),

em que X' é selecionado a partir de -OH e -NHR*, e

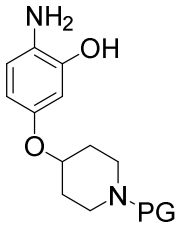
(b) tratar o produto da etapa (a) com um agente oxidante.

[0354] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto que tem a estrutura:



que compreende as etapas de:

(a) colocar Rifamicina S em contato com um composto que tem a estrutura da fórmula (VII):



(VII),

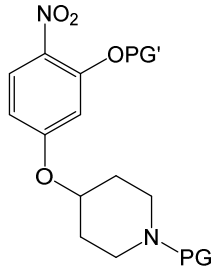
em que PG é um grupo de proteção;

(b) tratar o produto da etapa (a) com um agente oxidante, e

(c) remover o grupo de proteção PG.

[0355] Em uma modalidade, o composto da fórmula (VII) é

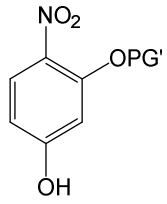
preparado removendo-se o grupo de proteção PG’ de um composto da fórmula (VIII):



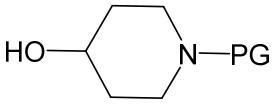
(VIII),

em que os grupos de proteção PG e PG’ podem ser iguais ou diferentes entre si.

[0356] Em uma modalidade, o composto da fórmula (VIII) é preparado colocando um composto da fórmula (IX) em contato:



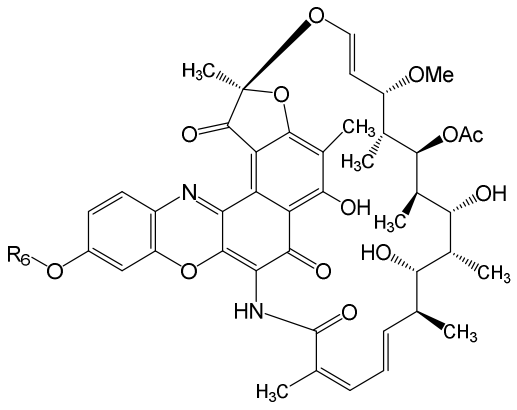
(IX) com um composto da fórmula (X):



(X),

em que os grupos de proteção PG e PG’ podem ser iguais ou diferentes entre si.

[0357] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XI):



(XI)

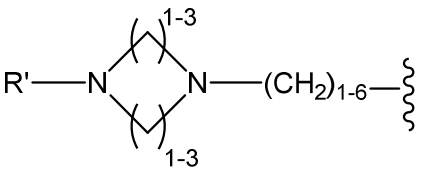
em que R_6 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos e em que R_6 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F-Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, $-NO_2$, $-NO_3$, -O-NO, $-N_3$, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, $-O-N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*,

CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*,

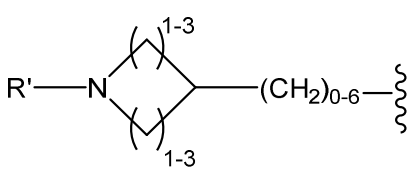
$-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-N(R^*)_2$, $-(C=O)-NHNH_2$, $-O-(C=O)-NHNH_2$, $-(C=S)-NH_2$,

$-(C=S)-N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, $-SO_2R^*$, $-SO_2-N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, $-Si(R^*)_3$, $-CF_3$, $-O-CF_3$ e combinações dos mesmos;

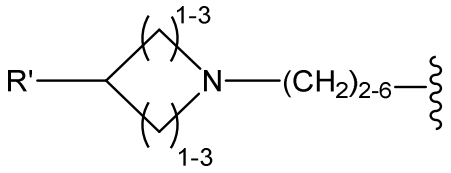
R_N é selecionado a partir de:



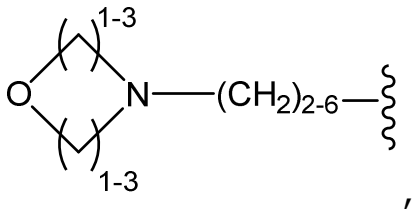
,



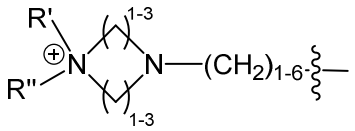
,



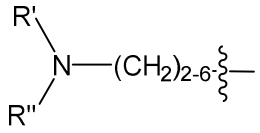
,



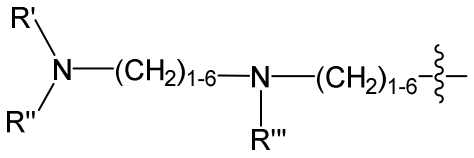
,



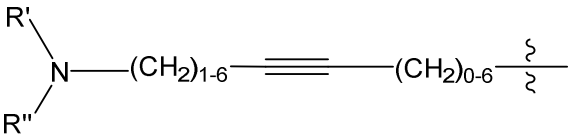
,



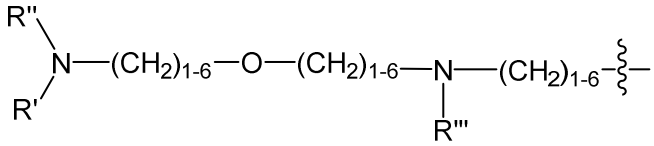
,



,



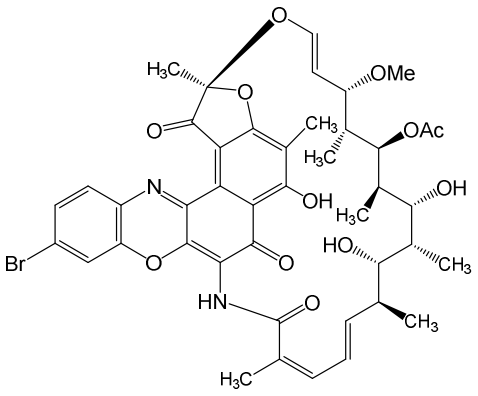
e



em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos, que compreende colocar um composto que tem a estrutura da

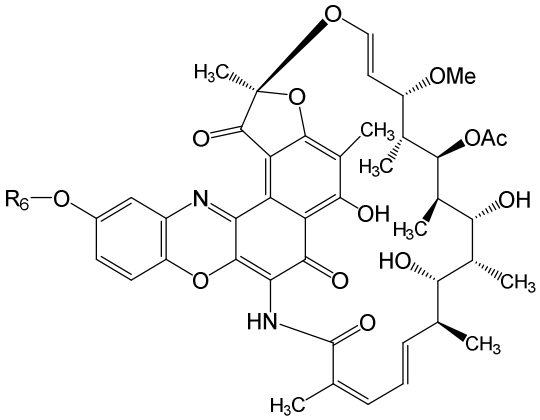
fórmula (XII) em contato com:



(XII)

com um álcool que tem a estrutura R_6-OH.

[0358] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XI'):

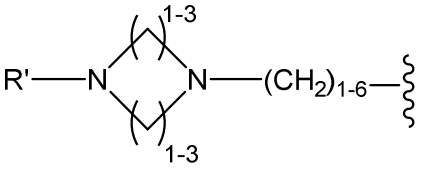


(XI')

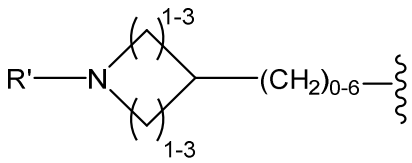
em que R_6 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos e em que R_6 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F; -Cl; -Br; -I; -OH, -OR*; -NO; -NO_2; -NO_3; -O-NO; -N_3; -NH_2; -NHR*; -N(R*)$_2$; -

$N(R^*)_3^+$; -N(R*)-OH; $-O-N(R^*)_2$; -N(R*)-O-R*; -CN; -NC; -(C=O)-R*; -CHO; $-CO_2H$; $-CO_2R^*$; -(C=O)-S-R*; -O-(C=O)-H; -O-(C=O)-R*; -S-(C=O)-R*; $-(C=O)-NH_2$; $-(C=O)-N(R^*)_2$; $-(C=O)-NHNH_2$; $-O-(C=O)-NHNH_2$; $-(C=S)-NH_2$; $-(C=S)-N(R^*)_2$; -N(R*)-CHO; -N(R*)-(C=O)-R*; -SCN; -NCS; -NSO; -SSR*; $-SO_2R^*$; $-SO_2-N(R^*)_2$; -S(=O)-OR*; -S(=O)-R*; $-Si(R^*)_3$; $-CF_3$; $-O-CF_3$ e combinações dos mesmos,

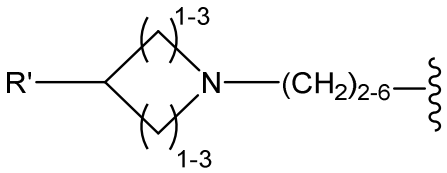
R_N é selecionado a partir de:



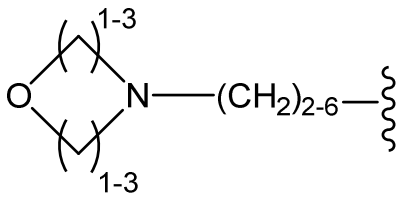
,



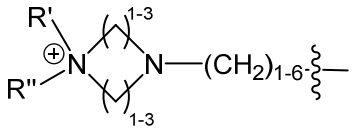
,



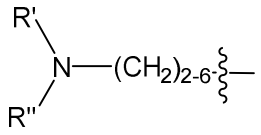
,



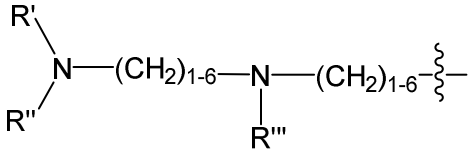
,



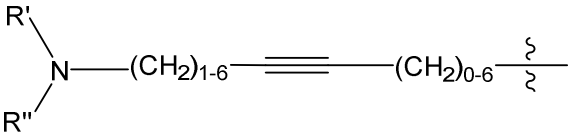
,



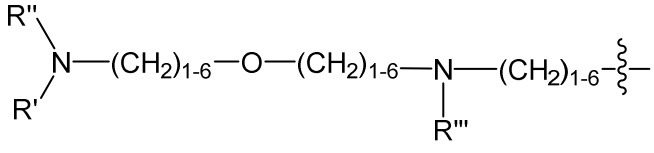
,



,



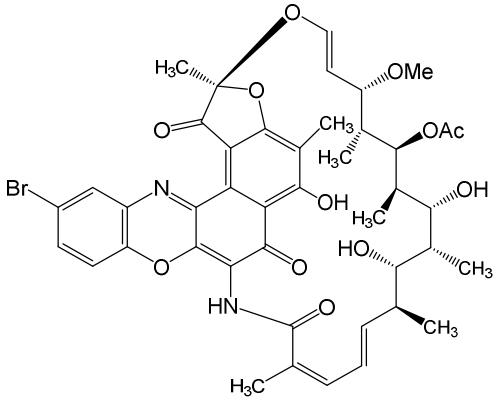
e



em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados

a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

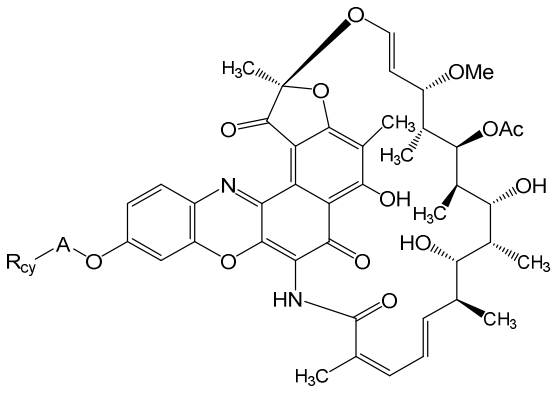
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos, que compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII) em contato com:



(XII’)

com um álcool que tem a estrutura R_6-OH.

[0359] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XIII):



(XIII)

em que A é selecionado a partir de uma ligação (A está ausente) ou um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático;

R_{cy} é um hidrocarboneto cicloalifático C_3-C_{14} que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos e em que R_{cy} é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2,

-NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC,

-(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*,

-S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$,

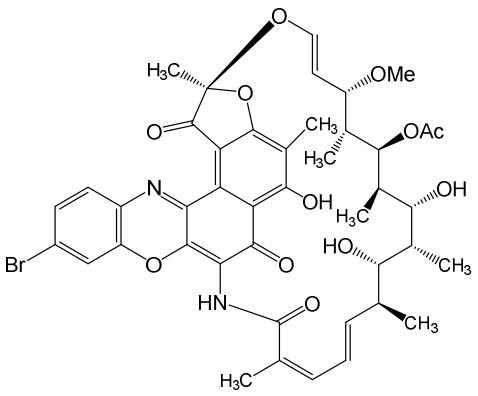
-(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO,

-SSR*, -SO_2R*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos

mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos;

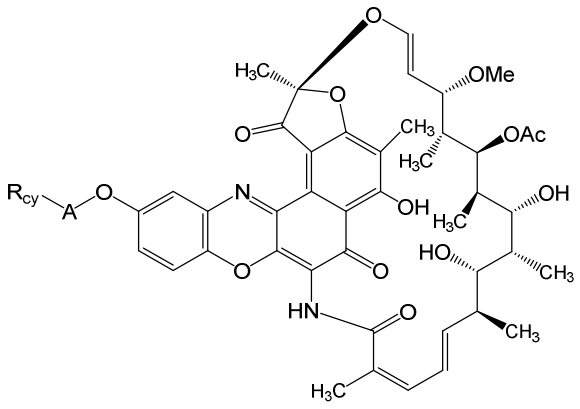
que compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII) em contato:



(XII)

com um álcool que tem a estrutura R_{cy}-A-OH.

[0360] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XIII'):



(XIII')

em que A é selecionado a partir de uma ligação (A está ausente) ou um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático;

R_{cy} é um hidrocarboneto cicloalifático C_3-C_{14} que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos e em que R_{cy} é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -

Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2,

-NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC,

-(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*,

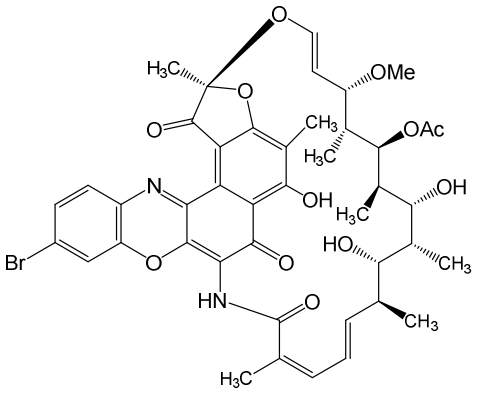
-S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$,

-(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO,

-SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos;

que compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII) em contato:

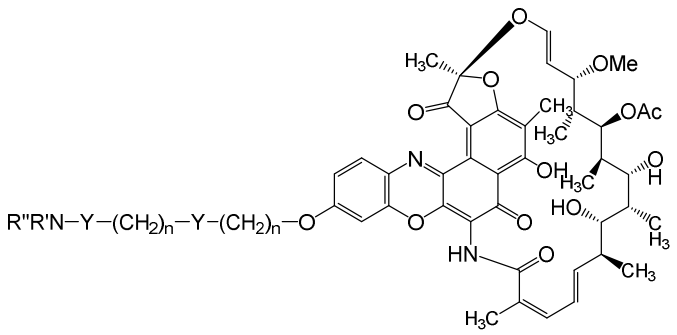


(XII)

com um álcool que tem a estrutura R_{cy}-A-OH.

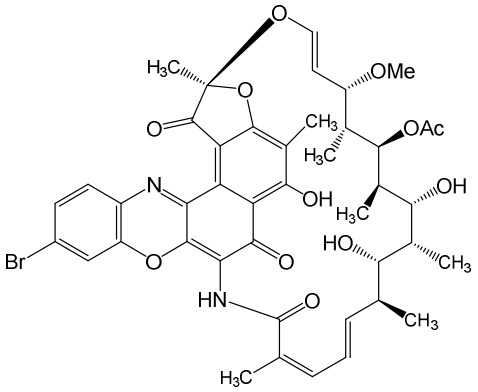
[0361] Em um aspecto, a presente revelação fornece um

método de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XIV):



(XIV),

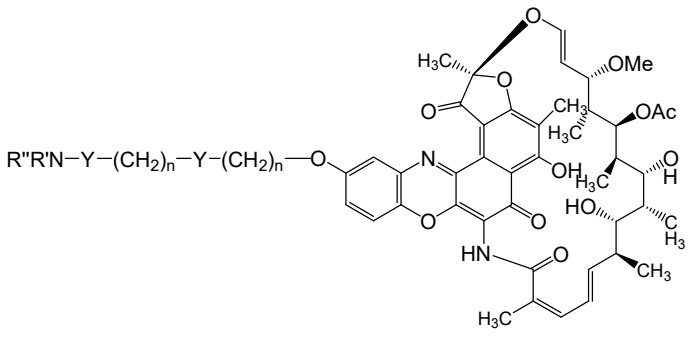
em que Y é, em cada ocorrência, selecionado a partir de -O- e -NR’R”-; n é, independentemente em cada ocorrência, um número inteiro de 1-6, e R’, R’’ e R’’’ são, cada um independentemente, selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático; em que o dito método compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII) em contato:



(XII)

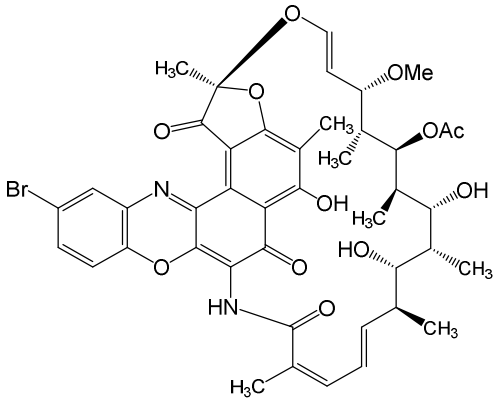
com um álcool que tem a estrutura $R''R'N–Y–(CH_2)_n–Y–(CH_2)_n–OH$.

[0362] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XIV’):



(XIV’),

em que Y é, em cada ocorrência, selecionado a partir de -O- e -NR’R”-; n é, independentemente em cada ocorrência, um número inteiro de 1 a 6, e R’, R’’ e R’’’ são, cada um independentemente, selecionados a partir de um hidrogênio e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático; em que o dito método que compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII’) em contato:



(XII’)

com um álcool que tem a estrutura $R''R'N–Y–(CH_2)_n–Y–(CH_2)_n–OH$.

[0363] Em uma modalidade, o composto da fórmula (XII) é preparado colocando Rifamicina S em contato com 2-amino-5-bromofenol, e tratando o produto com um agente oxidante.

[0364] Em uma modalidade, o composto da fórmula (XII') é preparado colocando Rifamicina S em contato com 2-amino-4-bromofenol, e tratando o produto com um agente oxidante.

Composições Farmacêuticas e Formas de Dosagem

[0365] A presente revelação também fornece composições

farmacêuticas que compreendem os compostos descritos no presente documento. Quando empregados como produtos farmacêuticos, os compostos da revelação podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas que é uma combinação dos compostos da revelação e um carreador farmaceuticamente aceitável. Essas composições podem ser preparadas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica, e podem ser administradas por uma variedade de vias. Tais composições farmacêuticas podem ser administradas sistemicamente. O termo “sistêmica” como usado no presente documento inclui administração parenteral, tópica, transdérmica, oral, por inalação/pulmonar, retal, nasal, bucal e sublingual. O termo “parenteral”, como usado no presente documento inclui administração subcutânea, intradérmica, intravenosa, intramuscular, intracraniana e intraperitoneal. Em algumas modalidades, os compostos são administrados oral, tópica, intranasal, intravenosa, intramuscular ou subcutaneamente em quantidades terapeuticamente eficazes para tratar infecções bacterianas (por exemplo, infecções por *S. aureus*).

[0366] As composições farmacêuticas que contêm os compostos da revelação podem ser preparadas em combinação com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Na fabricação das composições da revelação, o ingrediente ativo é tipicamente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou envolto em tal carreador na forma de, por exemplo, uma cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, o mesmo pode ser um material sólido, semissólido ou líquido, o qual atua como um veículo, carreador ou meio para o ingrediente ativo. Desse

modo, as composições farmacêuticas podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, trociscos, sachês, cápsulas, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), pomadas que contêm, por exemplo, até 10 % em peso do composto ativo, cápsulas de gelatina duras e macias, supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis.

[0367] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica da revelação está na forma líquida. As formas líquidas incluem, a título de exemplo não limitativo, emulsões, soluções, suspensões, xaropes, pastas fluidas, dispersões, coloides e similares. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica descrita no presente documento está na forma líquida, semissólida ou sólida (por exemplo, pó). Em modalidades específicas, uma composição farmacêutica descrita no presente documento está na forma semissólida, por exemplo, um gel, uma matriz de gel, um creme, uma pasta ou similares. Em algumas modalidades, as formas semissólidas compreendem um veículo líquido. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica da revelação está na forma de dosagem sólida, como um comprimido, um grânulo, um sachê ou um pó. Também são fornecidas composições farmacêuticas que compreende um composto da revelação ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na forma de um comprimido de dissolução, uma pastilha de dissolução, uma cápsula ou uma cápsula de gel. Em determinadas modalidades, as formas de dosagem sólida descritas no presente documento compreendem um veículo sólido (por exemplo, como usado em um comprimido), e/ou um veículo gasoso (por exemplo, como usado em DPI).

[0368] Em algumas modalidades, uma composição está em uma formulação de dose unitária para administração oral, intranasal, intravenosa ou outra administração a um paciente. O termo "formas de dosagem unitárias" se refere a unidades fisicamente distintas como dosagens unitárias para sujeitos humanos e outros mamíferos, em que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação a um excipiente farmacêutico adequado.

[0369] O composto ativo pode ser eficaz ao longo de uma ampla faixa de dosagem e é, de modo geral, administrado em uma quantidade farmaceuticamente eficaz. Deve ser entendido, no entanto, que uma quantidade do composto atualmente administrado será normalmente determinada por um médico, de acordo com as circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a via escolhida de administração, o composto real administrado, a idade, o peso e a resposta do paciente individual, a gravidade dos sintomas do paciente e similares.

[0370] Em algumas modalidades, uma forma de dosagem unitária ou composição descrita no presente documento é administrada como uma emulsão, uma solução, uma suspensão, um xarope, uma pasta fluida, uma dispersão, um coloide, um comprimido dissolvente, um pastilha, uma cápsula, uma cápsula de gel, uma semissólida, um gel de forma sólida, uma matriz de gel, um creme, uma pasta, um comprimido, um grânulo, um sachê, um pó ou similares. Em determinados aspectos, cerca de 0,000001 mg a cerca de 2000 mg, cerca de 0,00001 mg a cerca de 1000 mg, ou cerca de 0,0001 mg a cerca de 750 mg, cerca de 0,001 mg a cerca de 500 mg, cerca de

0,01 mg a cerca de 250 mg, cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg, cerca de 0,5 mg a cerca de 75 mg, cerca de 1 mg a cerca de 50 mg, cerca de 2 mg a cerca de 40 mg, cerca de 5 mg a cerca de 20 mg, ou cerca de 7,5 mg a cerca de 15 mg do composto da fórmula (I), ou um composto que tem a estrutura de acordo com qualquer modalidade das fórmulas (A), (B), (I), (I'), (II), (II'), (III), (III'), (IV), (IV'), (V), (V'), como fornecido no presente documento, por dia ou por dose é administrado a um indivíduo.

[0371] Em algumas modalidades, o composto da revelação está presente em uma composição ou uma dose unitária de uma composição descrita no presente documento em uma quantidade de cerca de 0,01 mg a cerca de 10 mg (por exemplo, cerca de 0,1-10 mg, cerca de 0,25-5 mg, cerca de 0,25-2,5 mg, cerca de 1-2 mg ou cerca de 2-3 mg, cerca de 0,5 mg a cerca de 2 mg, cerca de 1 a cerca de 2 mg, cerca de 1 mg, ou cerca de 2 mg). Em algumas modalidades, a quantidade de composto administrada diariamente ou em uma dose unitária está entre cerca de 0,5 mg e cerca de 3 mg, entre cerca de 0,5 mg e cerca de 4 mg, ou entre cerca de 0,35 mg e cerca de 4 mg. Em outras modalidades, a quantidade do composto presente em uma dose unitária ou administrada diariamente está entre cerca de 1 e cerca de 3 mg, ou entre cerca de 1 e cerca de 2 mg, ou entre cerca de 2 e cerca de 3 mg.

[0372] Em determinados aspectos, cerca de 0,05 mg a cerca de 50 mg, cerca de 0,25 mg a cerca de 20 mg, cerca de 0,25 mg a cerca de 15 mg, cerca de 0,25 mg a cerca de 10 mg, ou cerca de 0,25 mg a cerca de 5 mg (por exemplo, cerca de 0,1 a cerca de 5 mg, cerca de 0,25 a cerca de 2,5 mg, cerca de 0,3 mg a cerca de 2 mg, cerca de 0,5 mg a cerca de 1 mg, cerca de

0,7 mg a cerca de 1,5 mg, cerca de 0,375 mg, cerca de 0,75 mg, cerca de 1 mg, cerca de 1,25 mg, cerca de 1,5 mg ou cerca de 2 mg) do composto por dia ou por dose é administrado a um paciente.

[0373] Em algumas modalidades, o composto está presente em uma dose unitária em uma quantidade de entre cerca de 5 mg e cerca de 500 mg. Em algumas modalidades, a quantidade do composto administrada diariamente ou em uma dose unitária está entre cerca de 5 mg e cerca de 300 mg. Em outras modalidades, a quantidade do composto presente em uma dose unitária ou administrada diariamente está entre cerca de 5 e cerca de 250 mg, ou entre cerca de 5 e cerca de 200 mg, entre cerca de 5 mg e cerca de 150 mg, entre cerca de 5 mg e cerca de 100 mg, ou entre cerca de 5 e cerca de 50 mg.

[0374] Na preparação de uma formulação, o composto ativo pode ser moído para fornecer o tamanho de partícula adequado antes da combinação com os outros ingredientes. Se o composto ativo for substancialmente insolúvel, o mesmo pode ser moído a um tamanho de partícula menor que 200 mesh. Se o composto ativo for substancialmente solúvel em água, o tamanho de partícula pode ser ajustado por moagem para fornecer uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, por exemplo, cerca de 40 mesh. Alguns exemplos de excipientes adequados incluem: lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope e metil celulose. As formulações podem incluir adicionalmente: agentes lubrificantes, como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agentes umectantes; agentes

emulsificantes e de suspensão; agentes conservantes, como metil- e propil-hidroxi-benzoatos; agentes adoçantes; e agentes saborizantes. As composições da revelação podem ser formuladas de modo a fornecer liberação rápida, sustentada ou atrasada do ingrediente ativo após administração ao paciente pelo emprego de procedimentos conhecidos na técnica.

[0375] Para preparar composições sólidas, como comprimidos, o principal ingrediente ativo é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida que contém uma mistura homogênea do composto da Fórmula I. Ao se referir a essas composições de pré-formulação como homogênea, em que o ingrediente ativo é tipicamente dispersado igualmente ao longo de uma composição, de modo que a composição pode ser prontamente subdividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes, como comprimidos, pílulas e cápsulas. Essa pré-formulação sólida é, então, subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito acima que contém, por exemplo, de 0,000001 a cerca de 2000 mg do ingrediente ativo do presente pedido.

[0376] Os comprimidos ou as pílulas que contêm o composto da Fórmula I podem ser revestidos ou, de outra forma, compostos para fornecer uma forma de dosagem que proporciona a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimento ou pílula pode compreender uma dosagem interna e um componente de dosagem externa, este sendo na forma de um envelope em relação ao anterior. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno

passe intacto para o duodeno ou seja retardado na liberação. Uma variedade de materiais pode ser usada para tais camadas ou revestimentos entéricos, como materiais incluindo inúmeros ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com tais materiais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

[0377] As formas líquidas nas quais os compostos e as composições do presente pedido podem ser incorporados para administração oralmente ou por injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente saborizados, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões saborizadas com óleos comestíveis, como óleo de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como os elixires e veículos farmacêuticos similares.

[0378] As composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em solventes farmaceuticamente aceitáveis, aquosos ou orgânicos ou misturas dos mesmos, e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados como descrito supra. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas são administradas pela via oral ou respiratória nasal para efeito local ou sistêmico. As composições podem ser nebulizadas pelo uso de gases inertes. As soluções nebulizadas podem ser diretamente aspiradas a partir do dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser fixado a uma tenda de máscaras faciais ou máquina de respiração de pressão positiva intermitente. As composições de solução, suspensão ou pó podem ser administradas oral ou nasalmente a partir de dispositivos que entregam a formulação de maneira adequada.

[0379] As composições administradas a um paciente podem estar na forma de composições farmacêuticas descritas acima. Essas composições podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais ou podem ser filtradas de modo estéril. As soluções aquosas podem ser embaladas para uso como são ou liofilizadas, em que a preparação liofilizada é combinada com um carreador aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações de composto tipicamente estará entre 3 e 11, mais preferencialmente, de 5 a 9. Deve ser entendido que o uso de determinados dos excipientes, carreadores ou estabilizadores anteriormente mencionados resultará na formação de sais farmacêuticos.

[0380] A dosagem terapêutica dos compostos da revelação pode variar de acordo com, por exemplo, o uso particular para o qual o tratamento é feito, a maneira de administração do composto, a saúde e a condição do paciente e o julgamento do médico responsável. A proporção ou concentração dos compostos da revelação na composição farmacêutica pode variar dependendo de uma diversidade de fatores incluindo dosagem, características químicas (por exemplo, hidrofobicidade) e a vida de administração. A dosagem provavelmente depende de tais variáveis, como o tipo e a extensão de progressão da doença ou do distúrbio, o estado de saúde geral do paciente particular, da eficácia biológica relativa do composto selecionado, formulação do excipiente e sua via de administração. As doses eficazes podem ser extrapoladas a partir de curvas de resposta à dose derivadas de sistemas de teste *in vitro* ou de modelo animal.

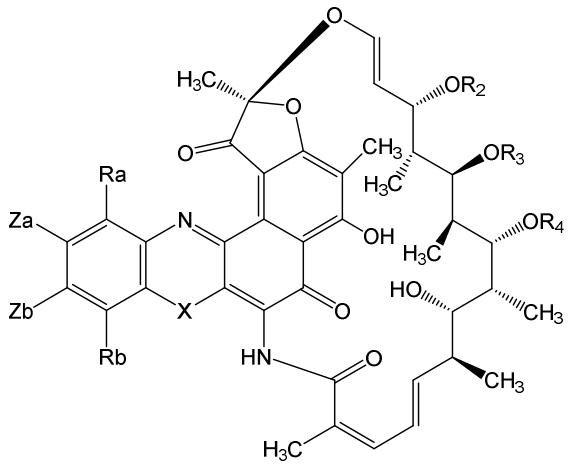
[0381] O presente pedido também inclui kits farmacêuticos úteis, por exemplo, no tratamento de infecções bacterianas

(por exemplo, infecções por *S. aureus*), que incluem um ou mais recipientes contendo uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos da revelação. Tais kits podem incluir adicionalmente, se desejado, um ou mais dos vários componentes de kit farmacêutico convencional, como, por exemplo, recipientes com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., visto que será prontamente evidente àquele versado na técnica. Instruções, como insertos ou como marcações, indicando quantidades dos componentes a serem administrados, orientações para administração e/ou orientações para misturar os componentes, também podem estar incluídos no kit.

[0382] Os dispositivos de entrega são importantes não apenas para entregar os compostos da revelação, mas também para fornecer um ambiente adequado para armazenamento. Isso incluiria proteção contra contaminação microbiana e degradação química. O dispositivo e a formação devem ser compatíveis de modo a evitar possível lixiviação ou adsorção. O dispositivo de entrega (ou sua embalagem) pode ser opcionalmente fornecido com uma marcação e/ou com instruções para uso indicando que a composição deve ser usada intranasalmente.

MÉTODOS DE USO

[0383] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de prevenção ou inibição de crescimento de uma bactéria que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto que tem a estrutura da fórmula (A):



(A)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;

Za e Zb são independentemente selecionados a partir de um hidrogênio, -Cl, -Br, $-OR_1$ e $-R_N$; com a condição de que pelo menos um dentre Za ou Zb não seja um hidrogênio; em que:

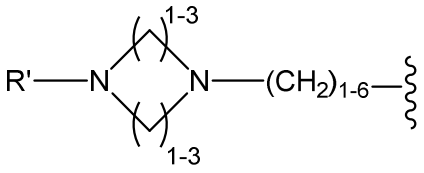
R_1 é selecionado a partir de um hidrogênio, R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, $-NO_2$, $-NO_3$, -O-NO, $-N_3$, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, $-O-N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$,

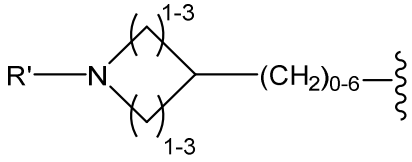
-(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-N(R^*)_2$,

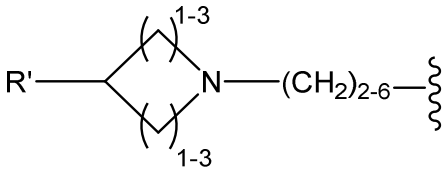
$-(C=O)-NHNH_2$, $-O-(C=O)-NHNH_2$, $-(C=S)-NH_2$, $-(C=S)-N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO,

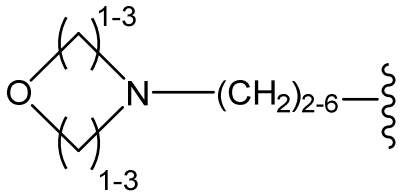
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

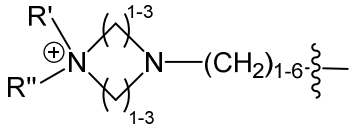
R_N é selecionado a partir de:

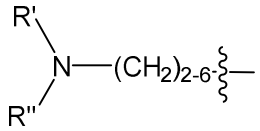


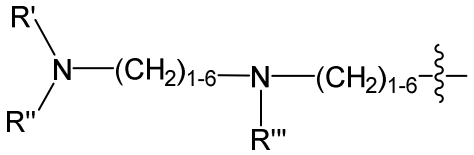
,


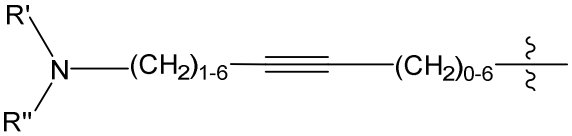
,


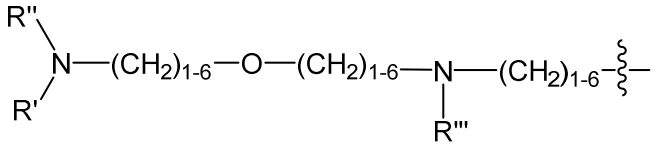
,


,


,


,


,


e


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção, por exemplo, F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que

R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura cíclica alifática, como uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, e

-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

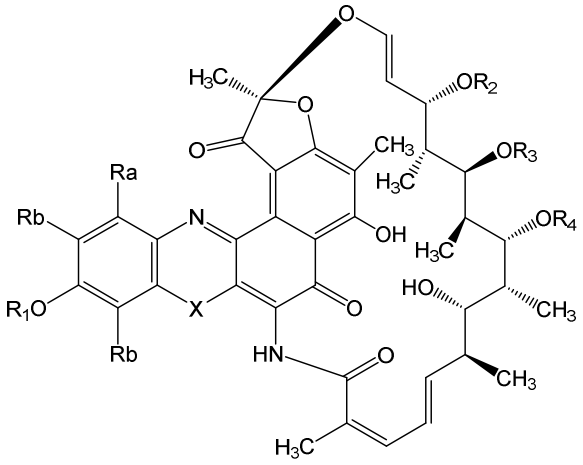
R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0384] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de prevenção ou inibição de crescimento de uma bactéria que compreende administrar uma quantidade eficaz de

um composto que tem a estrutura da fórmula (I):



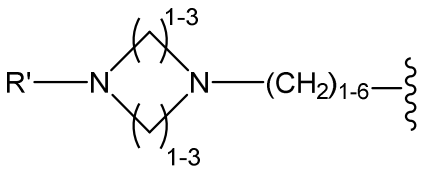
(I)

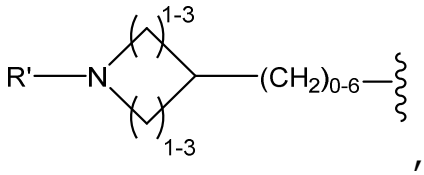
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

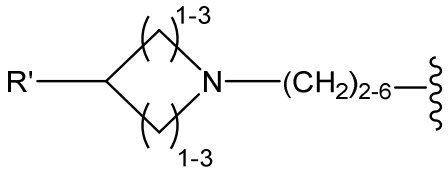
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

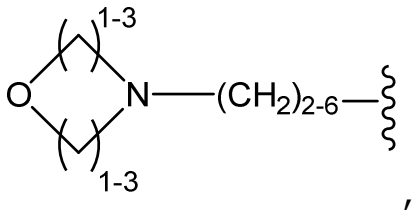
R_1 é selecionado a partir de R_N, um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

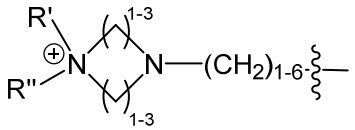
R_N é selecionado a partir de:

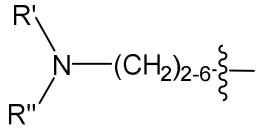


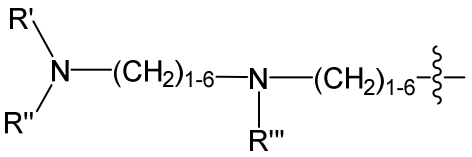
,


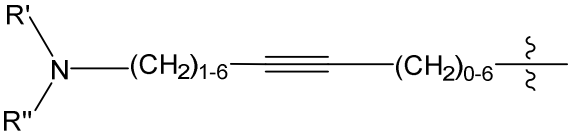
,


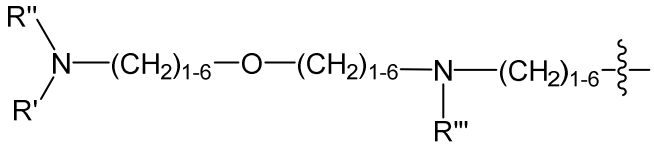
,


,


,


,


,


e


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, ou

-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

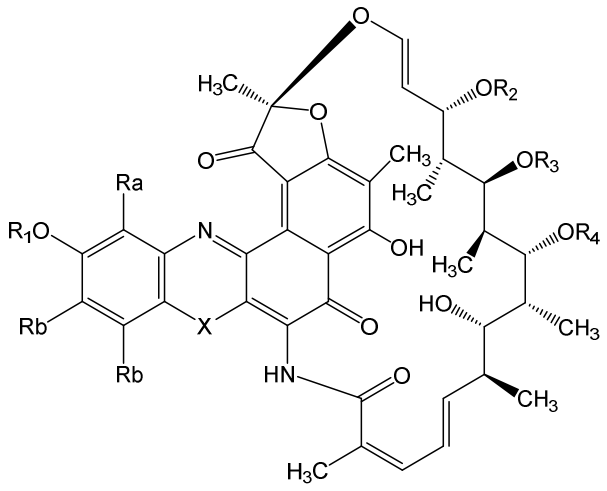
R_a é selecionado a partir de hidrogênio, F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$,

-(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0385] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de prevenção ou inibição de crescimento de uma bactéria que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto que tem a estrutura da fórmula (I’):



(I')

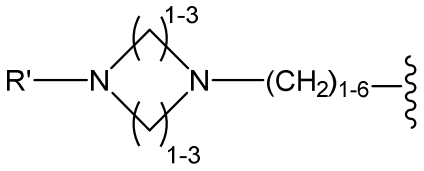
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

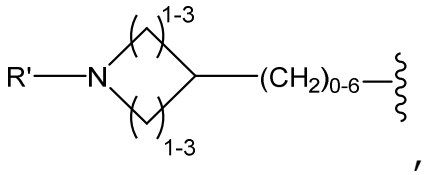
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

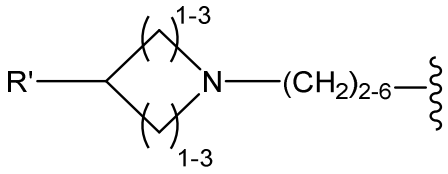
R_1 é selecionado a partir de R_N, um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2,

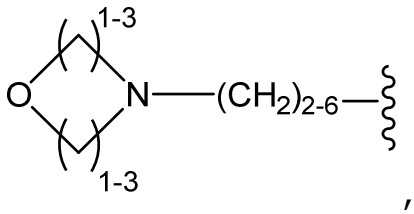
-(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

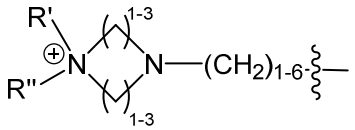
R_N é selecionado a partir de:

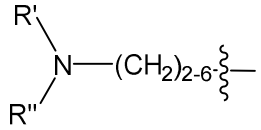


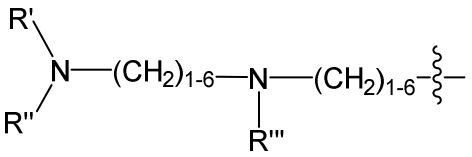
,


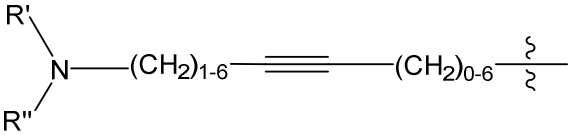
,


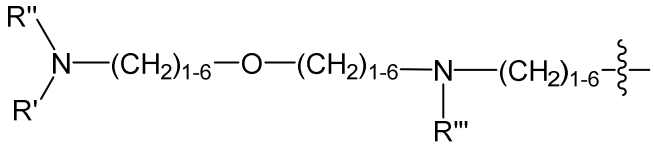
,


,


,


,


,


e


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, ou

-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

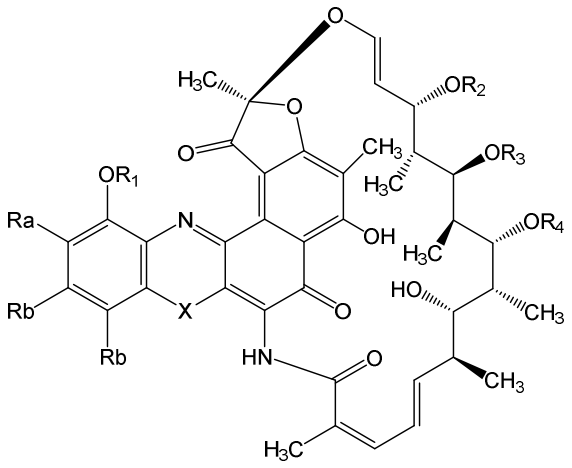
R_a é selecionado a partir de hidrogênio, F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$,

-(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0386] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de prevenção ou inibição de crescimento de uma bactéria que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto que tem a estrutura da fórmula (B):



(B),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de um hidrogênio, R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$,

-N(R*)3+, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H,

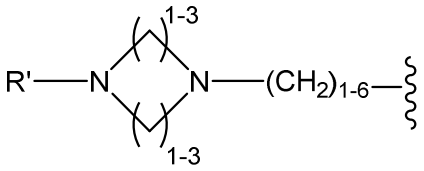
-CO_2R*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*,-(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$,

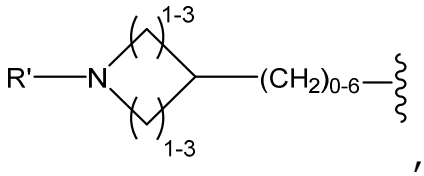
-(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO,

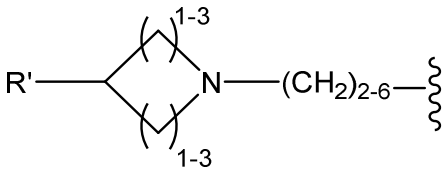
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO2R*, -SO2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é

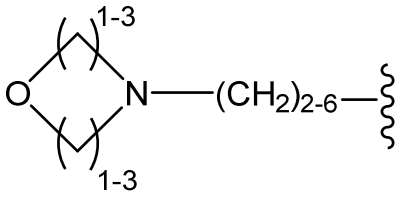
hidrogênio;

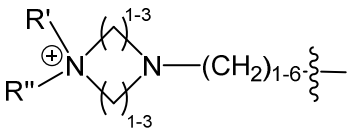
R_N é selecionado a partir de:

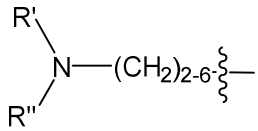


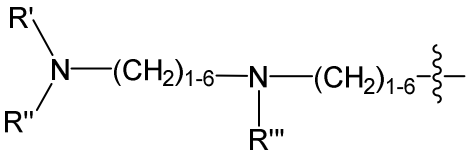
,


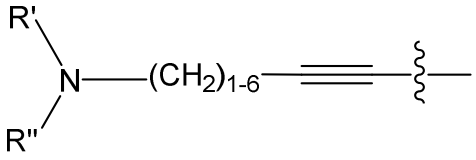
,


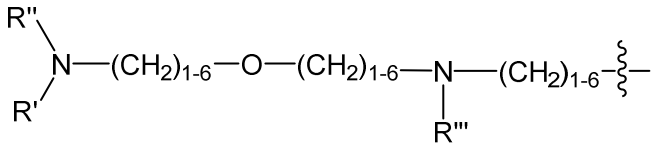
,


,


,


,


,


e


; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_6 alifático, e um grupo de proteção selecionado a partir de Fluorenilmetiloxicarbonila (F_{MOC}) e *terc*-Butiloxicarbonila (B_{OC}), ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, e

-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0387] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de prevenção ou inibição de crescimento de uma bactéria que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura, de acordo com qualquer uma dentre fórmulas (IA), (II), (II’), (III), (III’), (IV), (IV’), (V), (V’), (B-1) e (B-2), como

fornecido no presente documento. Em uma modalidade, a bactéria é uma bactéria Gram positiva.

[0388] Em uma modalidade, a bactéria é uma bactéria resistente à penicilina.

[0389] Em uma modalidade, a bactéria é *Staphylococcus aureus*.

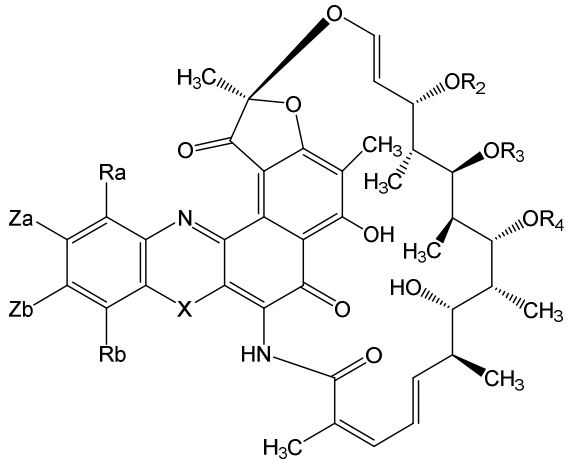
[0390] Em uma modalidade, a bactéria é uma cepa de *Staphylococcus aureus* resistente selecionada a partir de MRSA e VRSA.

[0391] Em uma modalidade, a bactéria é *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

[0392] Em uma modalidade, a bactéria é *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA).

[0393] Em uma modalidade, a bactéria é *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina (MSSA).

[0394] Em ainda outro aspecto, a presente revelação fornece um método de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto que tem a estrutura da fórmula (A):



(A)

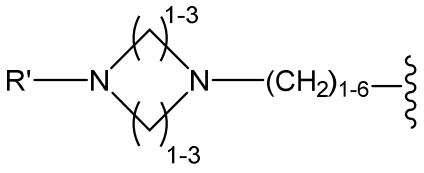
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;

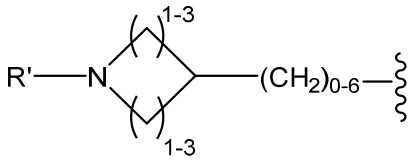
Za e Zb são independentemente selecionados a partir de um hidrogênio, -Cl, -Br, -OR_1 e -R_N; com a condição de que pelo menos um dentre Za ou Zb não seja um hidrogênio; em que:

R_1 é selecionado a partir de um hidrogênio, R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*,-(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

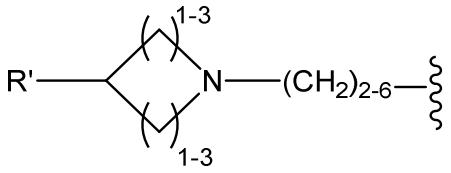
R_N é selecionado a partir de:



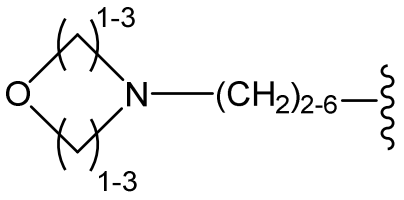
,



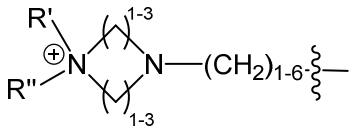
,



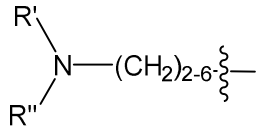
,



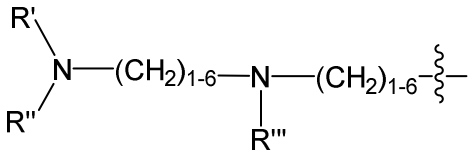
,



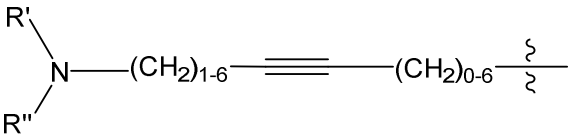
,



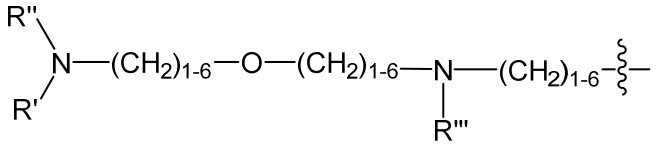
,



,



e



em que o símbolo ~ representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, e -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

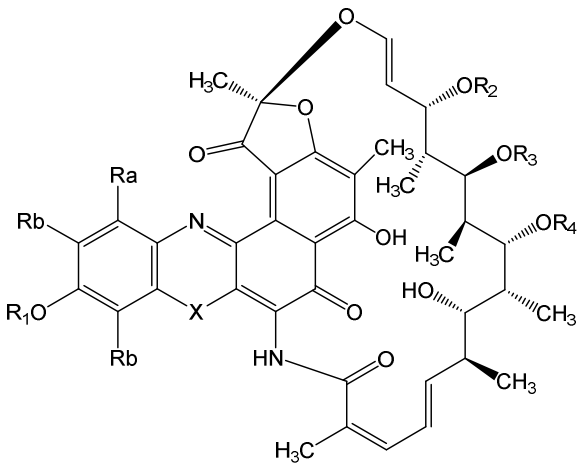
R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -SR*, -SO_2R^*, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos

selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0395] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto que tem a estrutura da fórmula (I):



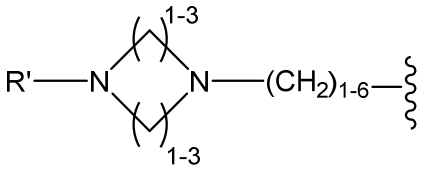
(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

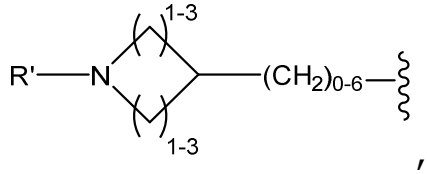
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de R_N, um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

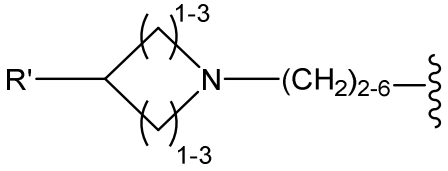
R_N é selecionado a partir de:



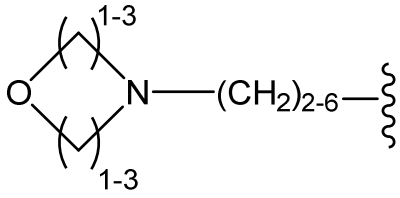
,



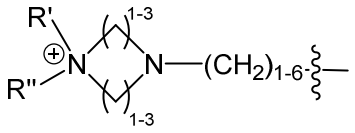
,



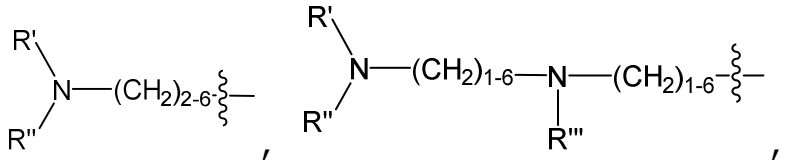
,



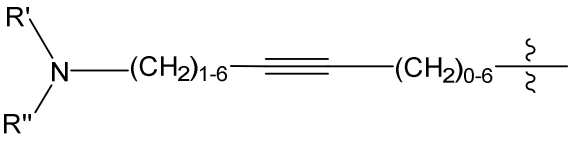
,



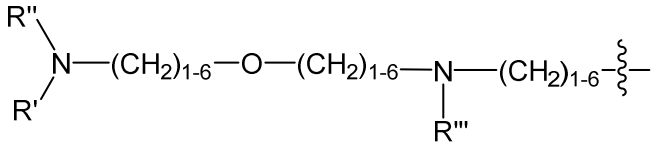
,



,



e



em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, ou

-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$,

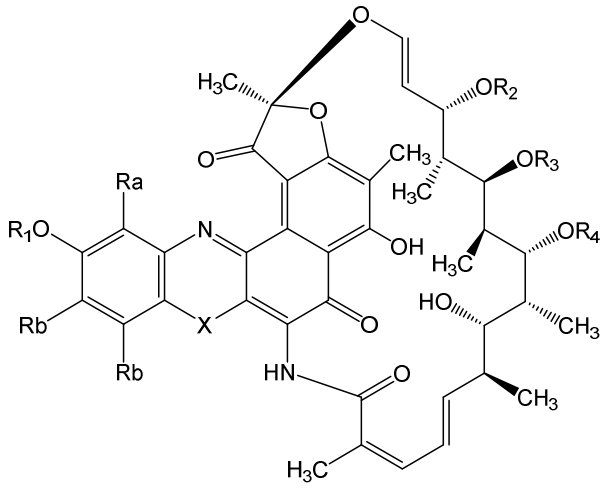
-(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br,

-I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R* e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0396] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto que tem a estrutura da fórmula (I’):



(I’)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

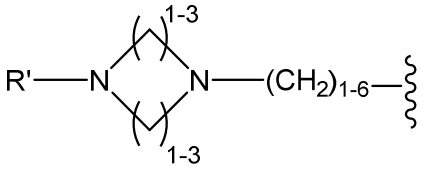
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de R_N, um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20}

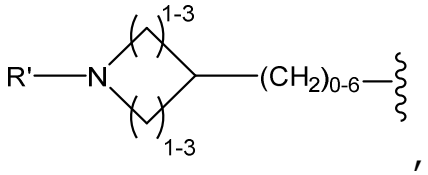
aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2,

-(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

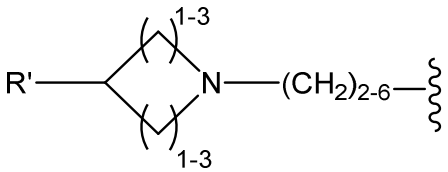
R_N é selecionado a partir de:



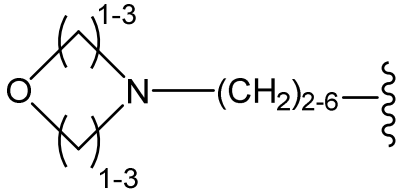
,



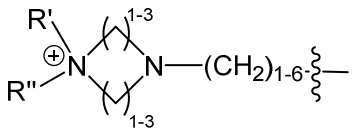
,



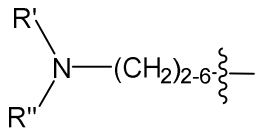
,



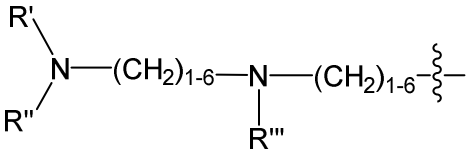
,



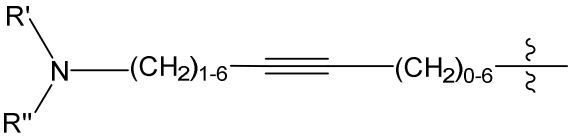
,



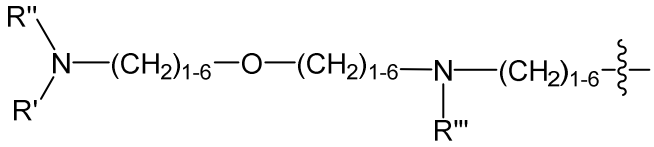
,



,



e



em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção que inclui Fmoc e Boc, ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, ou

-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$,

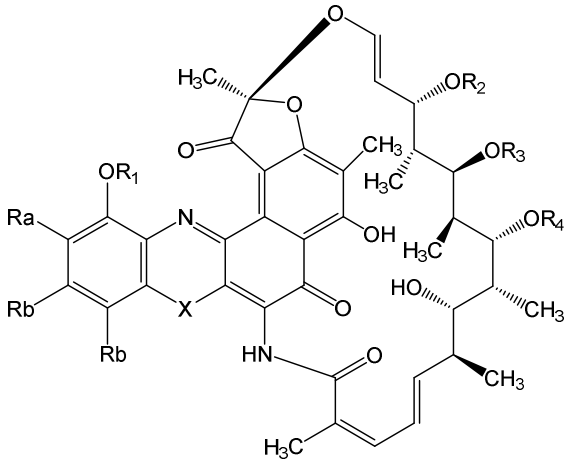
-(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em

que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0397] Em ainda outro aspecto, a presente revelação fornece um método de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto que tem a estrutura da fórmula (B):



(B),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de um hidrogênio, R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um

compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3, -O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$,

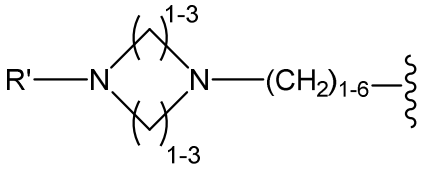
-$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*,

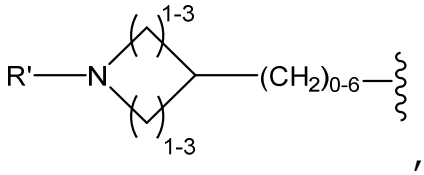
-(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*,-(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$,

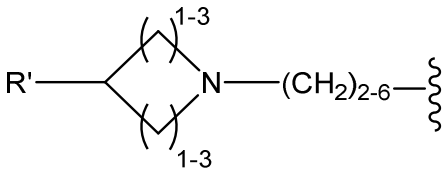
-(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO,

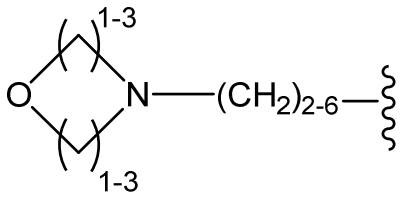
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

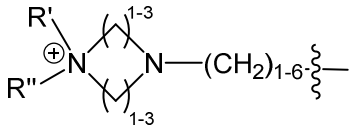
R_N é selecionado a partir de:

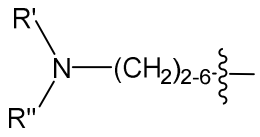


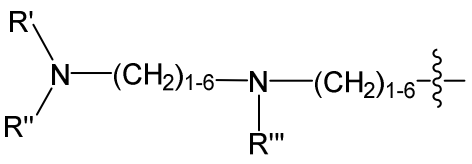
,


,


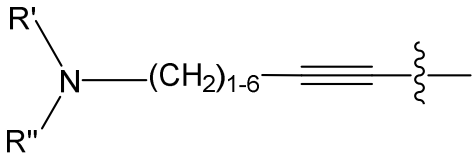
,


,


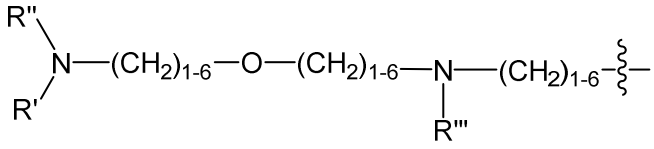
,


,


,



e



; em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_6 alifático, e um grupo de proteção selecionado a partir de Fluorenilmetiloxicarbonila (FMOC) e *terc*-Butiloxicarbonila (BOC), ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, e

-(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F,

-Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

[0398] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto análogo de rifamicina que tem a estrutura, de acordo com qualquer uma dentre fórmulas (IA) (II), (II’), (III), (III’), (IV), (IV’), (V), (V’), (B-1), e (B-2), como fornecido no presente documento. Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana Gram positiva.

[0399] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana resistente à penicilina.

[0400] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção por *Staphylococcus aureus*.

[0401] Em uma modalidade, a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana intracelular.

[0402] Em uma modalidade, o indivíduo é um ser humano.

[0403] Em uma modalidade, o método compreende ainda administrar um segundo agente terapêutico.

[0404] Em uma modalidade, o segundo agente terapêutico é um segundo antibiótico.

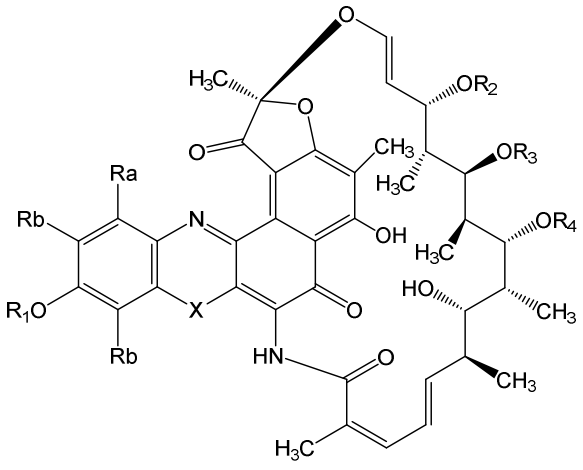
[0405] Em uma modalidade, o segundo antibiótico é eficaz contra *Staphylococcus aureus*.

[0406] Em uma modalidade, o segundo antibiótico é selecionado a partir de um aminoglicosídeo, uma beta-lactama, um macrolídeo, um peptídeo cíclico, uma tetraciclina, uma fluoroquinolina, uma fluoroquinolona e uma oxazolidinona.

[0407] Em uma modalidade, o segundo antibiótico é selecionado a partir de clindamicina, novobiocina, retapamulina, daptomicina, sitafloxacina, teicoplanina, triclosano, naptfridona, radezolida, doxorrubicina, ampicilina, vancomicina, imipenem, doripenem, gemcitabina, dalbavancina e azitromicina.

[0408] Em uma modalidade, o composto é administrado ao indivíduo oral, tópica, intranasal, intravenosa, intramuscular ou subcutaneamente.

[0409] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de prevenção ou inibição de crescimento de uma bactéria que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto que tem a estrutura da fórmula (I):



(I)

em que:

X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de um hidrogênio; um

hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático; um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático; um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -OR*; -NO; -NO_2; -NO_3; -O-NO; -N_3; -NH_2; -NHR*; -$N(R^*)_2$; -$N(R^*)_3^+$; -N(R*)-OH; -O-$N(R^*)_2$; -N(R*)-O-R*; -CN; -NC; -(C=O)-R*; -CHO; -CO_2H; -CO_2R^*; -(C=O)-S-R*; -O-(C=O)-H; -O-(C=O)-R*; -S-(C=O)-R*; -(C=O)-NH_2; -(C=O)-$N(R^*)_2$; -(C=O)-$NHNH_2$; -O-(C=O)-$NHNH_2$; -(C=S)-NH_2; -(C=S)-$N(R^*)_2$; -N(R*)-CHO;

-N(R*)-(C=O)-R*; -SCN; -NCS; -NSO; -SSR*; -SO_2R^*; -SO_2-$N(R^*)_2$; -S(=O)-OR*; -S(=O)-R*; -$Si(R^*)_3$; -CF_3; -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não é um grupo n-butila;

em que quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} de cadeia linear, ramificada ou alifático cíclico, ou -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, F; -Cl; -Br; -I; -OH; OR*; -NH_2; -NHR*; -$N(R^*)_2$; -$N(R^*)_3^+$;

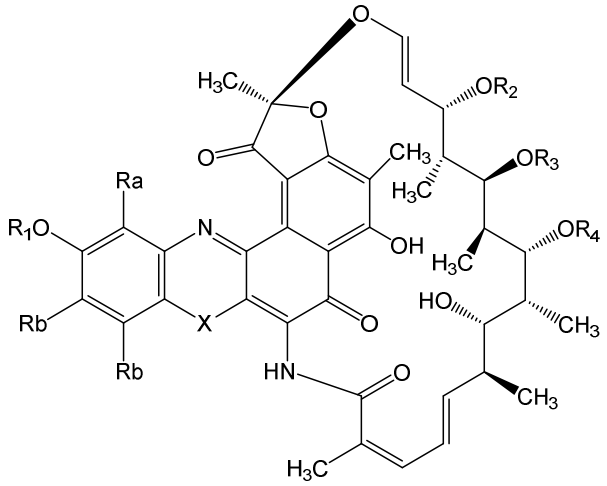
-(C=O)-R*; -CHO; -CO_2H; -CO_2R^*, -SR*, -SO_2R^*, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -OR*;

R_b é um átomo de hidrogênio em cada ocorrência, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático; um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0410] Em ainda outro aspecto, a presente revelação fornece um método de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto que tem a estrutura da Fórmula (I’):



(I’)

em que:

X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de um hidrogênio; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático; um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um

compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F; -Cl; -Br; -I; -OH, -OR*; -NO; -NO_2; -NO_3; -O-NO; -N_3; -NH_2; -NHR*; -$N(R^*)_2$; -$N(R^*)_3^+$; -N(R*)-OH; -O-$N(R^*)_2$; -N(R*)-O-R*; -CN; -NC; -(C=O)-R*; -CHO; -CO_2H; -CO_2R^*; -(C=O)-S-R*; -O-(C=O)-H; -O-(C=O)-R*; -S-(C=O)-R*; -(C=O)-NH_2; -(C=O)-$N(R^*)_2$; -(C=O)-$NHNH_2$; -O-(C=O)-$NHNH_2$; -(C=S)-NH_2; -(C=S)-$N(R^*)_2$; -N(R*)-CHO; -N(R*)-(C=O)-R*; -SCN; -NCS; -NSO; -SSR*; -SO_2R^*; -SO_2-$N(R^*)_2$; -S(=O)-OR*; -S(=O)-R*; -$Si(R^*)_3$; -CF_3; -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não é um grupo n-butila;

em que quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} de cadeia linear, ramificada ou alifático cíclico, ou -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, F; -Cl; -Br; -I; -OH; OR*; -NH_2; -NHR*; -$N(R^*)_2$; -$N(R^*)_3^+$; -(C=O)-R*; -CHO; -CO_2H; -CO_2R^*, -SR*, -SO_2R^*, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F; -Cl; -Br; -I; -OH, -OR*;

R_b é um átomo de hidrogênio em cada ocorrência, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático; um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico,

um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0411] Em um aspecto, a presente revelação fornece um método de prevenção ou inibição de crescimento de uma bactéria que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto análogo de rifamicina da presente revelação, ou a composição farmacêutica que compreende um composto análogo de rifamicina da presente revelação, ou a forma de dosagem farmacêutica que compreende um composto análogo de rifamicina da presente revelação.

[0412] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de um composto análogo de rifamicina da presente revelação, ou a composição farmacêutica que compreende um composto análogo de rifamicina da presente revelação, ou uma forma de dosagem farmacêutica que compreende um composto análogo de rifamicina da presente revelação.

[0413] Em uma modalidade, o composto, a composição ou a forma de dosagem é administrado ao indivíduo oral, tópica, intranasal, intravenosa, intramuscular ou subcutaneamente.

Anticorpos Anti-MSR1 Adequados para ADCs

[0414] Os conjugados de anticorpo-fármaco, descritos no presente documento, podem compreender anticorpos anti-MSR1 que têm comprimento total (por exemplo, um anticorpo IgG1 ou IgG4), ou podem compreender apenas uma porção de ligação ao antígeno (por exemplo, a Fab, $F(ab')_2$ ou fragmento scFv), e

podem ser modificados para afetar a funcionalidade, por exemplo, para eliminar as funções efetoras residuais (Reddy *et al.*, 2000, J. Immunol. 164:1925-1933).

[0415] As modalidades de conjugados de anticorpo-fármaco, descritos no presente documento, podem compreender anticorpos anti-MSR1 listados nas Tabelas 9 e 10. A Tabela 9 estabelece os identificadores de sequência de aminoácidos das regiões variáveis de cadeia pesada (HCVRs), regiões variáveis de cadeia leve (LCVRs), regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) e regiões determinantes de complementaridade de cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3) dos anticorpos anti-MSR1 exemplificativos. A Tabela 10 estabelece os identificadores de sequência de ácidos nucleicos das HCVRs, LCVRs, HCDR1, HCDR2 HCDR3, LCDR1, LCDR2 e LCDR3 dos anticorpos anti-MSR1 exemplificativos.

[0416] Anticorpos adequados ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos para os conjugados de anticorpo-fármaco, descritos no presente documento, incluem aqueles que se ligam especificamente ao MSR1 e compreendem uma HCVR que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCVR listadas na Tabela 9, ou uma sequência substancialmente similar da mesma que tem pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0417] Os anticorpos adequados adicionais ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam especificamente ao MSR1 compreendem uma LCVR que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCVR listadas na Tabela

9, ou a sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0418] Os anticorpos adequados adicionais ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam especificamente ao MSR1 compreendem um par de sequências de aminoácidos de HCVR e LCVR (HCVR/LCVR) que compreende qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCVR listadas na Tabela 9 pareada com qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCVR listadas na Tabela 9. As determinadas modalidades se referem a conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreendem um par de sequências de aminoácidos de HCVR/LCVR contido em qualquer um dos anticorpos anti-MSR1 exemplificativos listados na Tabela 9. Em algumas modalidades, o par de sequências de aminoácidos de HCVR/LCVR é selecionado a partir do grupo que consiste em: 2/10, 23/42, 50/58; 90/98 e 282/290.

[0419] Anticorpos adequados ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos para os conjugados de anticorpo-fármaco descritos no presente documento incluem aqueles que se ligam especificamente ao MSR1 e compreendem uma CDR1 de cadeia pesada (HCDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCDR1 listadas na Tabela 9 ou a sequência substancialmente similar da mesma que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência.

[0420] Os anticorpos adequados adicionais ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam

especificamente ao MSR1 compreendem uma CDR2 de cadeia pesada (HCDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCDR2 listadas na Tabela 9 ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência.

[0421] Os anticorpos adequados adicionais ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam especificamente ao MSR1 compreendem uma CDR3 de cadeia pesada (HCDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCDR3 listadas na Tabela 9 ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência.

[0422] Anticorpos adequados ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos para os conjugados de anticorpo-fármaco descritos no presente documento incluem aqueles que se ligam especificamente ao MSR1 e compreendem uma CDR1 de cadeia leve (LCDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCDR1 listadas na Tabela 9 ou a sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência.

[0423] Os anticorpos adequados adicionais ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam especificamente ao MSR1 compreendem uma cadeia leve CDR2 (LCDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos

selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCDR2 listadas na Tabela 9 ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência.

[0424] Os anticorpos adequados adicionais ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam especificamente ao MSR1 compreendem uma cadeia leve CDR3 (LCDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCDR3 listadas na Tabela 9 ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência.

[0425] Os anticorpos adequados adicionais ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam especificamente ao MSR1 compreendem um par de sequência de aminoácidos de HCDR3 e LCDR3 (HCDR3/LCDR3) que compreende qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCDR3 listadas na Tabela 9 pareadas com qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCDR3 listadas na Tabela 9. As determinadas modalidades se referem a anticorpos, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreendem um par de sequências de aminoácidos de HCDR3/LCDR3 contido em qualquer um dos anticorpos anti-MSR1 exemplificativos listados na Tabela 9. Em algumas modalidades, o par de sequências de aminoácidos de HCDR3/LCDR3 é selecionado a partir do grupo que consiste em: 8/16, 40/48, 56/64; 96/104 e 288/296.

[0426] Anticorpos adequados ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos para os conjugados de anticorpo-fármaco,

descritos no presente documento, incluem aqueles que se ligam especificamente ao MSR1 e compreendem um conjunto de seis CDRs (isto é, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) contidas em qualquer um dos anticorpos anti-MSR1 exemplificativos listados na Tabela 9. Em determinadas modalidades, o conjunto de sequências de aminoácidos de HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 é selecionado a partir do grupo que consiste em: 4-6-8-12-14-16; 36-38-40-44-46-48; 52-54-56-60-62-64; 92-94-96-100-102-104, e 284-286-288-292-294-296.

[0427] Em uma modalidade relacionada, os anticorpos adequados, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam especificamente ao MSR1 compreendem um conjunto de seis CDRs (isto é, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) contidas em um par de sequências de aminoácidos de HCVR/LCVR, como definido por qualquer um dos anticorpos anti-MSR1 exemplificativos listados na Tabela 9. Por exemplo, a presente revelação inclui anticorpos adequados ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam especificamente ao MSR1 e compreendem o conjunto de sequências de aminoácidos de HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 contido em um par de sequências de aminoácidos de HCVR/LCVR selecionado a partir do grupo que consiste em: 2/10, 23/42, 50/58, 90/98 e 282/290. Os métodos e técnicas para identificar as CDRs em sequências de aminoácidos de HCVR e LCVR são bem conhecidos na técnica e podem ser usados para identificar CDRs nas sequências de aminoácidos de HCVR e/ou LCVR especificadas reveladas no presente documento. As convenções exemplificativas que podem ser usadas para identificar os limiares de CDRs incluem, por exemplo, a definição Kabat, a definição Chothia e a definição AbM. Em

termos gerais, a definição Kabat tem como base a variabilidade de sequência, a definição Chothia tem como base a localização das regiões de laço estrutural, e a definição AbM é um compromisso entre as abordagens Kabat e Chothia. Consultar, por exemplo, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol. 273*:927-948 (1997); e Martin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86*:9268-9272 (1989). Os bancos de dados públicos também estão disponíveis para identificar sequências de CDR em um anticorpo.

[0428] Também são fornecidos no presente documento moléculas de ácido nucleico que codificam anticorpos anti-MSR1 ou porções das mesmas para a preparação de conjugados de anticorpo-fármaco descritos no presente documento. Por exemplo, são fornecidas no presente documento moléculas de ácido nucleico que codificam qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCVR listadas na Tabela 9; em determinadas modalidades a molécula de ácido nucleico pode compreender a sequência de polinucleotídeos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de ácido nucleico de HCVR listadas na Tabela 10, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0429] Também são fornecidas no presente documento moléculas de ácido nucleico que codificam qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCVR listadas na Tabela 9; em determinadas modalidades a molécula de ácido nucleico pode compreender uma sequência de polinucleotídeos selecionada a

partir de qualquer uma das sequências de ácido nucleico de LCVR listadas na Tabela 10, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0430] Também são fornecidas no presente documento moléculas de ácido nucleico que codificam qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCDR1 listadas na Tabela 9; em determinadas modalidades a molécula de ácido nucleico pode compreender uma sequência de polinucleotídeos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de ácido nucleico de HCDR1 listadas na Tabela 10, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0431] Também são fornecidas no presente documento moléculas de ácido nucleico que codificam qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCDR2 listadas na Tabela 9; em determinadas modalidades a molécula de ácido nucleico pode compreender uma sequência de polinucleotídeos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de ácido nucleico de HCDR2 listadas na Tabela 10, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0432] Também são fornecidas no presente documento moléculas de ácido nucleico que codificam qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCDR3 listadas na Tabela 9; em determinadas modalidades a molécula de ácido nucleico pode compreender uma sequência de polinucleotídeos selecionada a

partir de qualquer uma das sequências de ácido nucleico de HCDR3 listadas na Tabela 10, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0433] Também são fornecidas no presente documento moléculas de ácido nucleico que codificam qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCDR1 listadas na Tabela 9; em determinadas modalidades a molécula de ácido nucleico pode compreender uma sequência de polinucleotídeos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de ácido nucleico de LCDR1 listadas na Tabela 10, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0434] Também são fornecidas no presente documento moléculas de ácido nucleico que codificam qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCDR2 listadas na Tabela 9; em determinadas modalidades a molécula de ácido nucleico pode compreender uma sequência de polinucleotídeos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de ácido nucleico de LCDR2 listadas na Tabela 10, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0435] Também são fornecidas no presente documento moléculas de ácido nucleico que codificam qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCDR3 listadas na Tabela 9; em determinadas modalidades a molécula de ácido nucleico pode compreender uma sequência de polinucleotídeos selecionada a

partir de qualquer uma das sequências de ácido nucleico de LCDR3 listadas na Tabela 10, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0436] Também são fornecidas no presente documento moléculas de ácido nucleico que codificam uma HCVR, em que a HCVR pode compreender um conjunto de três CDRs (isto é, HCDR1-HCDR2-HCDR3), em que o conjunto de sequências de aminoácidos de HCDR1-HCDR2-HCDR3 é como definido por qualquer um dos anticorpos anti-MSR1 exemplificativos listados na Tabela 9.

[0437] Também são fornecidas no presente documento moléculas de ácido nucleico que codificam uma LCVR, em que a LCVR pode compreender um conjunto de três CDRs (isto é, LCDR1-LCDR2-LCDR3), em que o conjunto de sequências de aminoácidos de LCDR1-LCDR2-LCDR3 é como definido por qualquer um dos anticorpos anti-MSR1 exemplificativos listados na Tabela 9.

[0438] Também são fornecidas no presente documento moléculas de ácido nucleico que codificam tanto uma HCVR e uma LCVR, em que a HCVR pode compreender uma sequência de aminoácidos de qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCVR listadas na Tabela 9, e em que a LCVR pode compreender uma sequência de aminoácidos de qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCVR listadas na Tabela 9. Em determinadas modalidades, a molécula de ácido nucleico pode compreender uma sequência de polinucleotídeos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de ácido nucleico de HCVR listadas na Tabela 10, ou uma sequência substancialmente

similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos, e uma sequência de polinucleotídeos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de ácido nucleico de LCVR listadas na Tabela 10, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos. Em determinadas modalidades, de acordo com esse aspecto da revelação, a molécula de ácido nucleico codifica uma HCVR e LCVR, em que a HCVR e LCVR são ambas derivadas do mesmo anticorpo anti-MSR1 listado na Tabela 9.

[0439] Também são fornecidos no presente documento vetores de expressão recombinantes com capacidade para expressar um polipeptídeo que compreende uma região variável de cadeia pesada ou leve de um anticorpo anti-MSR1 para a preparação de conjugados de anticorpo-fármaco descritos no presente documento. Por exemplo, as modalidades incluem vetores de expressão recombinantes que compreendem qualquer uma das moléculas de ácido nucleico mencionadas acima, isto é, moléculas de ácido nucleico que codificam qualquer uma das sequências de HCVR, LCVR e/ou CDR, como estabelecido na Tabela 9. Também são incluídas no escopo da presente revelação células hospedeiras nas quais tais vetores foram introduzidos, bem como métodos para produzir os anticorpos ou porções dos mesmos para a preparação de conjugados de anticorpo-fármaco descritos no presente documento cultivando as células hospedeiras sob condições que permitem a produção dos anticorpos ou fragmentos de anticorpo, e recuperando os anticorpos e fragmentos de anticorpo assim produzidos.

[0440] Os anticorpos adequados anti-MSR1 para os

conjugados de anticorpo-fármaco, descritos no presente documento, incluem aqueles que tem um padrão de glicosilação modificado. Em algumas modalidades, a modificação para remover sítios de glicosilação indesejáveis pode ser útil, ou um anticorpo que carece de uma fração de fucose presente na cadeia de oligossacarídeo, por exemplo, para aumentar função de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) (consultar Shield *et al.* (2002) JBC 277:26733). Em outras aplicações, a modificação de galactosilação pode ser feita a fim de modificar citotoxicidade dependente de complemento (CDC).

[0441] De acordo com determinadas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco, de acordo com a revelação, compreendem anticorpos anti-MSR1 que compreendem um domínio de Fc que compreende uma ou mais mutações que melhoram ou diminuem a ligação de anticorpo ao receptor de FcRn, por exemplo, em pH ácido em comparação com o pH neutro. Por exemplo, são fornecidos no presente documento conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 que compreendem uma mutação na região de C_H2 ou C_H3 do domínio de Fc, em que a mutação (ou mutações) aumenta a afinidade do domínio de Fc a FcRn em um ambiente ácido (por exemplo, em um endossomo em que o pH está na faixa de cerca de 5,5 a cerca de 6,0). Tais mutações podem resultar em um aumento em meia-vida sérica do anticorpo quando administradas a um animal. Exemplos não limitantes de tais modificações de Fc incluem, por exemplo, uma modificação na posição 250 (por exemplo, E ou Q); 250 e 428 (por exemplo, L ou F); 252 (por exemplo, L/Y/F/W ou T), 254 (por exemplo, S ou T) e 256 (por exemplo, S/R/Q/E/D ou T); ou uma modificação na posição 428

e/ou 433 (por exemplo, H/L/R/S/P/Q ou K) e/ou 434 (por exemplo, H/F ou Y); ou uma modificação na posição 250 e/ou 428; ou uma modificação na posição 307 ou 308 (por exemplo, 308F, V308F) e 434. Em uma modalidade, a modificação pode compreender uma modificação de 428L (por exemplo, M428L) e 434S (por exemplo, N434S); uma modificação de 428L, 259I (por exemplo, V259I) e 308F (por exemplo, V308F); uma modificação de 433K (por exemplo, H433K) e a 434 (por exemplo, 434Y); uma modificação de 252, 254 e 256 (por exemplo, 252Y, 254T e 256E); uma modificação de 250Q e 428L (por exemplo, T250Q e M428L); e uma modificação de 307 e/ou 308 (por exemplo, 308F ou 308P).

[0442] Por exemplo, as modalidades incluem conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 que compreendem um domínio de Fc que compreende um ou mais pares ou grupos de mutações selecionados a partir do grupo que consiste em: 250Q e 248L (por exemplo, T250Q e M248L); 252Y, 254T e 256E (por exemplo, M252Y, S254T e T256E); 428L e 434S (por exemplo, M428L e N434S); e 433K e 434F (por exemplo, H433K e N434F). Todas as combinações possíveis das mutações de domínio de Fc anteriores, e outras mutações nos domínios variáveis de anticorpo revelados no presente documento, são contempladas no escopo da presente revelação.

Características Biológicas dos Anticorpos anti-MSR1

[0443] As modalidades incluem conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem análogos e anticorpos de rifamicina e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam ao MSR1 humano com alta afinidade. Por exemplo, a presente revelação inclui conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 que se ligam ao domínio

extracelular de MSR1 humano expressado com uma etiqueta de não histidina N-terminal (SEQ ID NO: 688) (por exemplo, His9-hMSR1) com a K_D menor que cerca de 10 nM como medido por ressonância de plasmon de superfície a 25 °C ou 37 °C, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 25 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar. De acordo com determinadas modalidades, são fornecidos conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 que se ligam ao MSR1 humano a 37 °C com um K_D menor que cerca de 10 nM, menor que cerca de 9 nM, menor que cerca de 8 nM, menor que cerca de 7 nM, menor que cerca de 6 nM, menor que cerca de 5 nM, menor que cerca de 4 nM, menor que cerca de 3 nM, menor que cerca de 2 nM, menor que cerca de 1 nM, menor que cerca de 900 pM, menor que cerca de 800 pM, menor que cerca de 700 pM, menor que cerca de 600 pM, menor que cerca de 500 pM, menor que cerca de 400 pM, menor que cerca de 300 pM, menor que cerca de 200 pM, menor que cerca de 100 pM, menor que cerca de 90 pM, menor que cerca de 80 pM, menor que cerca de 70 pM, menor que cerca de 60 pM, menor que cerca de 50 pM, menor que cerca de 40 pM, menor que cerca de 30 pM, menor que cerca de 20 pM, ou menor que cerca de 10 pM, como medido por ressonância de plasmon de superfície, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 25 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar. Em algumas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco compreendem anticorpos anti-MSR1 revelados no presente documento que se liga ao MSR1 humano a 25 °C com um K_D menor que cerca de 6 nM, menor que cerca de 5 nM, menor que cerca de 4 nM, menor que cerca de 3 nM, menor que cerca de 2 nM, menor que cerca

de 1 nM, menor que cerca de 900 pM, menor que cerca de 800 pM, menor que cerca de 700 pM, menor que cerca de 600 pM, menor que cerca de 500 pM, menor que cerca de 400 pM, menor que cerca de 300 pM, menor que cerca de 200 pM, menor que cerca de 100 pM, menor que cerca de 90 pM, menor que cerca de 80 pM, menor que cerca de 70 pM, menor que cerca de 60 pM, menor que cerca de 50 pM, menor que cerca de 40 pM, menor que cerca de 30 pM, ou menor que cerca de 20 pM, como medido por ressonância de plasmon de superfície, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 25 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar.

[0444] As modalidades também incluem conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam ao MSR1 de macaco com alta afinidade. Por exemplo, são revelados no presente documento conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 que se ligam ao domínio extracelular de MSR1 de macaco expressado com uma etiqueta de myc-myc-hexa-histidina N-terminal (“hexa-histidina" revelada como SEQ ID NO: 689) (por exemplo, HMM-mfMSR1) com a K_D menor que cerca de 20 nM como medido por ressonância de plasmon de superfície a 25 °C ou 37 °C, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 25 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar. De acordo com determinadas modalidades, são fornecidos conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 que se ligam ao MSR1 de macaco a 37 °C com um K_D menor que cerca de 20 nM, menor que cerca de 18 pM, menor que cerca de 15 nM, menor que cerca de 12 nM, menor que cerca de 10 nM, menor que cerca de 9 nM, menor que cerca de 8 nM, menor que cerca de 7 nM, menor que

cerca de 6 nM, menor que cerca de 5 nM, menor que cerca de 4 nM, menor que cerca de 3 nM, menor que cerca de 2 nM, menor que cerca de 1 nM, menor que cerca de 900 pM, menor que cerca de 800 pM, menor que cerca de 700 pM, menor que cerca de 600 pM, menor que cerca de 500 pM, menor que cerca de 400 pM, menor que cerca de 300 pM, menor que cerca de 200 pM, menor que cerca de 100 pM, menor que cerca de 90 pM, menor que cerca de 80 pM, menor que cerca de 70 pM, menor que cerca de 60 pM, menor que cerca de 50 pM, menor que cerca de 40 pM, menor que cerca de 30 pM, menor que cerca de 20 pM, ou menor que cerca de 10 pM, como medido por ressonância de plasmon de superfície, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 25 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar. Em algumas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem os anticorpos anti-MSR1 revelados no presente documento se ligam ao MSR1 de macaco a 25 °C com um K_D menor que cerca de 12 nM, menor que cerca de 10 nM, menor que cerca de 9 nM, menor que cerca de 8 nM, menor que cerca de 7 nM, menor que cerca de 6 nM, menor que cerca de 5 nM, menor que cerca de 4 nM, menor que cerca de 3 nM, menor que cerca de 2 nM, menor que cerca de 1 nM, menor que cerca de 900 pM, menor que cerca de 800 pM, menor que cerca de 700 pM, menor que cerca de 600 pM, menor que cerca de 500 pM, menor que cerca de 400 pM, menor que cerca de 300 pM, menor que cerca de 200 pM, menor que cerca de 100 pM, menor que cerca de 90 pM, menor que cerca de 80 pM, menor que cerca de 70 pM, menor que cerca de 60 pM, menor que cerca de 50 pM, menor que cerca de 40 pM, menor que cerca de 30 pM, ou menor que cerca de 20 pM, como medido por ressonância de plasmon de superfície, por exemplo,

usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 25 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar.

[0445] A presente revelação também inclui conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam ao domínio extracelular de MSR1 humano expressado com uma etiqueta de não histidina N-terminal (SEQ ID NO: 688) (por exemplo, His9-hMSR1) com uma meia-vida dissociativa (t½) maior que cerca de 5 minutos como medido por ressonância de plasmon de superfície a 25 °C ou 37 °C, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 25 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar. De acordo com determinadas modalidades, são fornecidos conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 que se ligam ao MSR1 humano a 37 °C com uma t½ maior que cerca de 4 minutos, maior que cerca de 5 minutos, maior que cerca de 6 minutos, maior que cerca de 8 minutos, maior que cerca de 10 minutos, maior que cerca de 12 minutos, maior que cerca de 14 minutos, maior que cerca de 16 minutos, maior que cerca de 18 minutos, maior que cerca de 20 minutos, maior que cerca de 30 minutos, maior que cerca de 40 minutos, maior que cerca de 50 minutos, maior que cerca de 60 minutos, maior que cerca de 70 minutos, maior que cerca de 80 minutos, maior que cerca de 90 minutos, maior que cerca de 120 minutos, maior que cerca de 150 minutos, maior que cerca de 180 minutos, maior que cerca de 210 minutos, maior que cerca de 240 minutos, ou mais longo, como medido por ressonância de plasmon de superfície, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 25 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar.

[0446] As modalidades também incluem conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que podem se ligar ao domínio extracelular de MSR1 de macaco expressado com uma etiqueta de myc-myc-hexa-histidina N-terminal ("hexa-histidina" revelada como SEQ ID NO: 689) (por exemplo, HMM-mfMSR1) com alta afinidade. Por exemplo, a presente revelação inclui conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 que se ligam a HMM-mfMSR1 com a K_D menor que cerca de 20 nM como medido por ressonância de plasmon de superfície a 25 °C ou 37 °C, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 25 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar. De acordo com determinadas modalidades, são fornecidos conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 que se ligam a HMM-mfMSR1 a 37 °C com a K_D menor que cerca de 20 nM, menor que cerca de 15 nM, menor que cerca de 10 nM, menor que cerca de 9 nM, menor que cerca de 8 nM, menor que cerca de 7 nM, menor que cerca de 6 nM, menor que cerca de 5 nM, menor que cerca de 4 nM, menor que cerca de 3 nM, menor que cerca de 2 nM, menor que cerca de 1 nM, menor que cerca de 900 pM, menor que cerca de 800 pM, menor que cerca de 800 pM, menor que cerca de 700 pM, menor que cerca de 600 pM, menor que cerca de 500 pM, menor que cerca de 400 pM, menor que cerca de 300 pM, menor que cerca de 200 pM, menor que cerca de 150 pM, menor que cerca de 100 pM, menor que cerca de 90 pM, menor que cerca de 80 pM, menor que cerca de 70 pM, menor que cerca de 60 pM, ou menor que cerca de 50 pM, como medido por ressonância de plasmon de superfície, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 25 no presente

documento, ou um ensaio substancialmente similar. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-MSR1 revelados no presente documento se ligam ao HMM-mfMSR1 a 25 °C com a K_D menor que cerca de 12 nM, menor que cerca de 10 nM, menor que cerca de 9 nM, menor que cerca de 8 nM, menor que cerca de 7 nM, menor que cerca de 6 nM, menor que cerca de 5 nM, menor que cerca de 4 nM, menor que cerca de 3 nM, menor que cerca de 2 nM, menor que cerca de 1 nM, menor que cerca de 900 pM, menor que cerca de 800 pM, menor que cerca de 800 pM, menor que cerca de 700 pM, menor que cerca de 600 pM, menor que cerca de 500 pM, menor que cerca de 400 pM, menor que cerca de 300 pM, menor que cerca de 200 pM, menor que cerca de 150 pM, menor que cerca de 100 pM, menor que cerca de 90 pM, menor que cerca de 80 pM, menor que cerca de 70 pM, menor que cerca de 60 pM, ou menor que cerca de 50 pM, como medido por ressonância de plasmon de superfície, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 25 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar.

[0447] As modalidades também incluem conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam ao domínio extracelular de MSR1 de macaco expressado com uma etiqueta de myc-myc-hexa-histidina N-terminal ("hexa-histidina" revelada como SEQ ID NO: 689) (por exemplo, HMM-mfMSR1) com a meia-vida dissociativa (t½) maior que cerca de 55 minutos como medido por ressonância de plasmon de superfície a 25 °C ou 37 °C, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 25 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar. De acordo com determinadas modalidades, são fornecidos conjugados de anticorpo-fármaco

que compreendem anticorpos anti-MSR1 que se ligam ao MSR1 humano dimérico a 37 °C com a t½ maior que cerca de 1 minuto, maior que cerca de 2 minutos, maior que cerca de 3 minutos, maior que cerca de 4 minutos, maior que cerca de 5 minutos, maior que cerca de 6 minutos, maior que cerca de 8 minutos, maior que cerca de 10 minutos, maior que cerca de 12 minutos, maior que cerca de 14 minutos, maior que cerca de 16 minutos, maior que cerca de 18 minutos, maior que cerca de 20 minutos, maior que cerca de 30 minutos, maior que cerca de 40 minutos, maior que cerca de 50 minutos, maior que cerca de 60 minutos, maior que cerca de 70 minutos, maior que cerca de 80 minutos, maior que cerca de 90 minutos, maior que cerca de 120 minutos, maior que cerca de 150 minutos, maior que cerca de 180 minutos, maior que cerca de 210 minutos, ou mais longo, como medido por ressonância de plasmon de superfície, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 25 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar.

[0448] As modalidades também incluem conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam ao hMSR1 expressado em superfície celular geneticamente modificada com razões de ligação de células que expressam hMSR1 geneticamente modificado para células de não expressão de pelo menos cerca de 2 vezes, pelo menos cerca de 3 vezes, pelo menos cerca de 4 vezes, pelo menos cerca de 5 vezes, pelo menos cerca de 6 vezes, pelo menos cerca de 7 vezes, pelo menos cerca de 8 vezes, pelo menos cerca de 9 vezes, pelo menos cerca de 10 vezes, pelo menos cerca de 12 vezes, pelo menos cerca de 15 vezes, pelo menos cerca de 20 vezes,

pelo menos cerca de 25 vezes, pelo menos cerca de 30 vezes, pelo menos cerca de 35 vezes, pelo menos cerca de 40 vezes, pelo menos cerca de 45 vezes, pelo menos cerca de 50 vezes, ou maior, como medido pelo ensaio de ligação de anticorpo, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 27 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar. Em algumas modalidades, são fornecidos no presente documento conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos que se ligam a células com hMSR1 expressado endogenamente com razões de ligação de células que expressam hMSR1 endogenamente para células de não expressão de pelo menos cerca de 2 vezes, pelo menos cerca de 3 vezes, pelo menos cerca de 4 vezes, pelo menos cerca de 5 vezes, pelo menos cerca de 6 vezes, pelo menos cerca de 7 vezes, pelo menos cerca de 8 vezes, pelo menos cerca de 9 vezes, pelo menos cerca de 10 vezes, ou maior pelo menos cerca de 12 vezes, pelo menos cerca de 15 vezes, pelo menos cerca de 20 vezes, pelo menos cerca de 25 vezes, pelo menos cerca de 30 vezes, pelo menos cerca de 35 vezes, pelo menos cerca de 40 vezes, pelo menos cerca de 45 vezes, pelo menos cerca de 50 vezes, ou maior, como medido pelo ensaio de ligação de anticorpo, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 27 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar. Em algumas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco compreendem um anticorpo MSR1 ou fragmento de ligação ao antígeno revelado no presente documento que se ligam ao MSR1 de camundongo expressado em superfície celular geneticamente modificado com razões de ligação de células que expressam MSR1 de camundongo geneticamente modificado para células de

não expressão de pelo menos cerca de 2 vezes, pelo menos cerca de 3 vezes, pelo menos cerca de 4 vezes, pelo menos cerca de 5 vezes, pelo menos cerca de 6 vezes, pelo menos cerca de 7 vezes, pelo menos cerca de 8 vezes, pelo menos cerca de 9 vezes, pelo menos cerca de 10 vezes, pelo menos cerca de 12 vezes, pelo menos cerca de 15 vezes, pelo menos cerca de 20 vezes, pelo menos cerca de 25 vezes, pelo menos cerca de 30 vezes, pelo menos cerca de 35 vezes, pelo menos cerca de 40 vezes, pelo menos cerca de 45 vezes, pelo menos cerca de 50 vezes, ou maior, como medido pelo ensaio de ligação de anticorpo, por exemplo, usando um formato de ensaio, como definido no Exemplo 27 no presente documento, ou um ensaio substancialmente similar.

[0449] Os conjugados de anticorpo-fármaco compreendem anticorpos revelados no presente documento que podem possuir um ou mais dentre as características biológicas anteriormente mencionadas ou qualquer combinação dos mesmos. A lista anteriormente mencionada de características biológicas dos anticorpos revelados no presente documento não se destina a ser exaustiva. Outras características biológicas dos anticorpos revelados no presente documento serão evidentes para uma pessoa de habilidade comum na técnica a partir de uma revisão da presente revelação que inclui os Exemplos de trabalho no presente documento.

Anticorpos Anti-WTA Adequados para ADCs

[0450] De acordo com determinadas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco da presente revelação podem compreender um anticorpo anti-WTA ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Tais anticorpos anti-WTA ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos se ligam a ácidos teicoicos

de parede (WTAs) que são expressos em uma variedade de bactérias Gram positivas, incluindo *Staphylococcus aureus*. Os anticorpos anti-WTA podem ser selecionados e produzidos pelos métodos ensinados, por exemplo, na Patente nº US 8.283.294; Meijer PJ et al (2006) J Mol Biol. 358(3):764-72; Lantto J, et al (2011) J Virol. 85(4):1820-33; e WO2016090038, em que cada um é incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade para todos os propósitos.

[0451] As estruturas químicas de WTAs variam entre organismos. Em *S. aureus*, WTA é covalentemente ligado ao 6-OH de ácido murâmico de N-acetila (MurNAc) por meio de um dissacarídeo composto de N-acetilglicosamina (GlcNAc)-1-P e N-acetilmanoseamina (ManNAc), que é seguido por cerca de duas ou três unidades de fosfatos de glicerol. O polímero WTA real é, então, composto de cerca de 11-40 de unidades de repetição de ribitol-fosfate (Rbo-P). A síntese de WTA destinada para etapa é primeiro iniciada pela enzima chamada TagO, e cepas de *S. aureus* que carecem do gene TagO (por deleção do gene) não fazem qualquer WTA. As unidades de repetição podem ser adicionalmente ajustadas com D-alanina (D-Ala) em C2-OH e/ou com N-acetilglicosamina (GlcNAc) na posição C4-OH por meio de ligações glicosídicas α-(alfa) ou β-(beta). Dependendo da cepa de *S. aureus* ou da fase de crescimento das bactérias as ligações glicosídicas podem ser α-, β- ou uma mistura dos dois anômeros. Essas modificações de açúcar de GlcNAc são ajustadas por duas glicosiltransferases específicas derivadas de *S. aureus* (Gtfs): TarM Gtf medeia ligações α-glicosídicas, enquanto TarS Gtfs medeia ligações β-glicosídicas(beta).

[0452] O anticorpo anti-WTA adequado para ADCs da presente revelação pode ser um anticorpo anti-WTAα ou anti-WTAβ. O anticorpo anti-WTA pode ser clonado a partir de células B de pacientes infectados com *S. aureus*. Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA são anticorpos monoclonais humanos. Os ADCs da presente revelação abrangem anticorpos quiméricos e anticorpos humanizados que compreendem as CDRs dos anticorpos anti-WTA descritos no presente documento.

[0453] Os conjugados de anticorpo-fármaco da presente revelação podem compreender qualquer um dentre os anticorpos anti-WTA descritos no presente documento, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-WTA ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos se ligam a *Staphylococcus aureus*.

[0454] Em algumas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco da presente revelação compreendem um anticorpo monoclonal anti-WTAα ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Como um exemplo não limitante, o anticorpo anti-WTAα, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2A; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2A.

Tabela 2A: Sequências de CDR de anticorpos anti-WTAα exemplificativos

Anticorpo anti-WTAα	**LCDR1 SEQ ID NO**	**LCDR2 SEQ ID NO**	**LCDR3 SEQ ID NO**	**HCDR1 SEQ ID NO**	**HCDR2 SEQ ID NO**	**HCDR3 SEQ ID NO**
A1	467	468	469	470	471	472

Anticorpo anti-WTAα	**LCDR1 SEQ ID NO**	**LCDR2 SEQ ID NO**	**LCDR3 SEQ ID NO**	**HCDR1 SEQ ID NO**	**HCDR2 SEQ ID NO**	**HCDR3 SEQ ID NO**
A2	473	474	475	476	477	478
A3	479	480	481	482	483	484
A4	485	486	487	488	489	490

[0455] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAα ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 470, 476, 482 e 488;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 471, 477, 483 e 489;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 472, 478, 484 e 490;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 467, 473, 479 e 485;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 468, 474, 480 e 486; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 469, 475, 481, e 487.

[0456] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTAα, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma região variável de cadeia pesada (HCVR), que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO:

492, SEQ ID NO: 494, SEQ ID NO: 496, e SEQ ID NO: 498, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos. Os anticorpos podem compreender ainda uma região variável de cadeia leve (LCVR), que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 491, SEQ ID NO: 493, SEQ ID NO: 495, e SEQ ID NO: 497, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0457] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAα, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma LCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 491, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos; e uma HCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 492, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0458] Em outra modalidade, o anticorpo anti-WTAα, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma LCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 493, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos; e uma HCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 494, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos

99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0459] Em outra modalidade, o anticorpo anti-WTAα, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma LCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 495, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos; e uma HCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 496, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0460] Em outra modalidade, o anticorpo anti-WTAα, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma LCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 497, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos; e uma HCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 498, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0461] Em algumas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco da presente revelação compreendem um anticorpo monoclonal anti-WTAβ ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Os anticorpos anti-WTAβ exemplificativos da presente invenção são listados na Tabela 2B no presente documento. A Tabela 2B estabelece os identificadores de sequência de aminoácidos das regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) e regiões determinantes de complementaridade de cadeia leve

(LCDR1, LCDR2 e LCDR3) dos anticorpos anti-WTAβ exemplificativos.

Tabela 2B: Sequências de CDR de anticorpos anti-WTAβ exemplificativos

Anticorpo anti-WTAβ	**LCDR1**	**LCDR2**	**LCDR3**	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**
B1	499	500	501	502	503	504
B2	505	506	507	508	509	510
B3	511	512	513	514	515	516
B4	517	518	519	520	521	522
B5	523	524	525	526	527	528
B6	529	530	531	532	533	534
B7	535	536	537	538	539	540
B8	541	542	543	544	545	546
B9	547	548	549	550	551	552
B10	553	554	555	556	557	558
B11	559	560	561	562	563	564
B12	565	566	567	568	569	570
B13	571	572	573	574	575	576
B12 variante	565	566	567	568	569	584

[0462] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 502, 508, 514, 520, 526, 532, 538, 544, 550, 556, 562, 568 e 574;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência

de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 503, 509, 515, 521, 527, 533, 539, 545, 551, 557, 563, 569 e 575;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 504, 510, 516, 522, 528, 534, 540, 546, 552, 558, 564, 570, 576 e 584;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 499, 505, 511, 517, 523, 529, 535, 541, 547, 553, 559, 565 e 571;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 500, 506, 512, 518, 524, 530, 536, 542, 548, 554, 560, 566 e 572; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 501, 507, 513, 519, 525, 531, 537, 543, 549, 555, 561, 567 e 573.

[0463] A presente invenção também fornece anticorpos anti-WTAβ, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreendem uma CDR1 de cadeia pesada (HCDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCDR1 listadas na Tabela 2B ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência.

[0464] A presente invenção também fornece anticorpos anti-WTAβ, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos,

que compreendem uma CDR2 de cadeia pesada (HCDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCDR2 listadas na Tabela 2B ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência.

[0465] A presente invenção também fornece anticorpos anti-WTAβ, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreendem uma CDR3 de cadeia pesada (HCDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de HCDR3 listadas na Tabela 2B ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência.

[0466] A presente invenção também fornece anticorpos anti-WTAβ, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreende uma CDR1 de cadeia leve (LCDR1) que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCDR1 listadas na Tabela 2B ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência.

[0467] A presente invenção também fornece anticorpos anti-WTAβ, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreende uma CDR2 de cadeia leve (LCDR2) que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCDR2 listadas na Tabela 2B ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que

têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência.

[0468] A presente invenção também fornece anticorpos anti-WTAβ, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreende uma CDR3 de cadeia leve (LCDR3) que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de aminoácidos de LCDR3 listadas na Tabela 2B ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência.

[0469] A presente invenção também fornece anticorpos anti-WTAβ, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreende um conjunto de seis CDRs (isto é, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) contidas em qualquer um dos anticorpos anti-WTAβ exemplificativos listados na Tabela 2B. Em determinadas modalidades, o conjunto de sequências de aminoácidos de HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 é selecionado a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 502-503-504-499-500-501, 508-509-510-505-506-507, 514-515-516-511-512-513, 520-521-522-517-518-519, 526-527-528-523-524-525, 532-533-534-529-530-531, 538-539-540-535-536-537, 544-545-546-541-542-543, 550-551-552-547-548-549, 556-557-558-553-554-555, 562-563-564-559-560-561, 568-569-570-565-566-567, 574-575-576-571-572-573 e 568-569-584-565-566-567.

[0470] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é derivado de anticorpo 4497, descrito na Publicação de Pedido de Patente nº US 20140356375 (que é incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade). Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação

ao antígeno do mesmo derivado de anticorpo 4497 compreende ainda uma mutação V205C na cadeia leve.

[0471] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 de SEQ ID Nos: 568-569-570-565-566-567.

[0472] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTAβ ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (HCVR) de SEQ ID NOs: 586; e três regiões determinantes de complementaridade de cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (LCVR) de SEQ ID NO: 585.

[0473] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTAβ ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NOs: 586, e uma sequência de aminoácidos de LCVR de SEQ ID NO: 585.

[0474] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTAβ compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NOs: 602 e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 587 ou SEQ ID NO: 589. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação V205C na cadeia leve.

[0475] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma região variável de cadeia pesada (HCVR), que compreende uma sequência de aminoácidos correspondente às posições Kabat 1-113 de uma sequência de cadeia pesada de comprimento total

selecionada a partir de SEQ ID Nos: 580, 621-628 e 591-594, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos. Os anticorpos podem compreender ainda uma região variável de cadeia leve (LCVR), que compreendem uma sequência de aminoácidos correspondente às posições Kabat 1-107 de uma sequência de cadeia leve de comprimento total selecionada a partir de SEQ ID Nos: 579, 610-620 e 587, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos. As referências de posições Kabat da cadeia pesada de comprimento total e cadeia leve de comprimento total podem ser encontradas, por exemplo, nas FIGS. 15A-1, 15A-2, e 15A-3, e FIGS. 15B-1, 15-B 2, 15-B 3, 15-B 4, 15-B 5 e 15-B 6 da Publicação de Pedido de Patente nº US 20180021450, que é incorporada ao presente documento a título de referência em sua totalidade para todos os propósitos.

[0476] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma LCVR que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 577, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos; e uma HCVR que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 578 em que X é Q ou E e X1 é M, I ou V, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0477] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 579, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos; e uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 580, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0478] Em uma modalidade específica, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma LCVR que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 577, e uma HCVR que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 578. Em uma modalidade ainda mais específica, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 579, e uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 580.

[0479] Em algumas modalidades, anticorpos anti-WTAβ, ou os fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, adequados para ADCs da presente revelação podem conter uma ou mais cisteínas geneticamente modificadas na cadeia leve e/ou cadeia pesada de anticorpo.

[0480] Em algumas modalidades, a cadeia leve do anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, contém uma cisteína geneticamente modificada. Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação

ao antígeno do mesmo, compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 581; e uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 582 em que X é M, I ou V. Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 581; e uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 580.

[0481] Em algumas modalidades, a cadeia pesada do anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, contém uma cisteína geneticamente modificada. Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma cadeia leve que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 579; e uma cadeia pesada que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 583 em que X é M, I ou V.

[0482] Em algumas modalidades, tanto a cadeia leve quanto a cadeia pesada do anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, contêm uma cisteína geneticamente modificada. Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma cadeia leve que contém uma cisteína geneticamente modificada e que compreende a sequência de SEQ ID NO: 581; uma cadeia pesada que contém uma cisteína geneticamente modificada e que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 583 em que X é M, I ou V.

[0483] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma LCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 585,

ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos; e uma HCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 608, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos. Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma LCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 585, e uma HCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 608.

[0484] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma cadeia leve que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 587; e uma cadeia pesada que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 590. Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma cadeia leve que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 589; e uma cadeia pesada que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 609. Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma cadeia leve que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 589; e uma cadeia pesada que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 590.

[0485] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTAβ compreende uma LCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:585 e uma HCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 586 ou SEQ ID NO: 608.

[0486] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTAβ compreende uma LCVR que tem a sequência de aminoácidos de

SEQ ID NO: 577 e uma HCVR que tem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 578.

[0487] Em algumas modalidades do ADCs da presente revelação, o anticorpo anti-WTA se liga ao mesmo epítopo como qualquer um dentre os anticorpos anti-WTA revelados no presente documento.

[0488] Os anticorpos anti-WTA ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos adequados para ADCs da presente invenção podem ser alterados em um ou mais resíduos, por exemplo, para aprimorar o pK, estabilidade, expressão, capacidade de fabricação, enquanto mantém substancialmente cerca da mesma afinidade de ligação ou afinidade de ligação aprimorada ao antígeno, como comparado ao anticorpo não modificado do tipo selvagem. As variantes dos presentes anticorpos anti-WTA que têm substituições de aminoácido conservantes são abrangidas pela invenção.

[0489] Em algumas modalidades, ADCs da presente revelação podem compreender um fragmento de ligação ao antígeno anti-WTA que carece de uma região Fc. Em algumas modalidades, o fragmento de ligação ao antígeno é um F(ab) ou F(ab')2. Em algumas modalidades, o fragmento de ligação ao antígeno compreende ainda uma região constante de cadeia pesada e/ou uma região constante de cadeia leve, em que a região constante de cadeia pesada e/ou a região constante de cadeia leve compreendem um ou mais aminoácidos que são substituídos com resíduos de cisteína. Em algumas modalidades, o fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região constante de cadeia pesada que compreende substituição de aminoácido A118C e/ou S400C, e/ou uma região constante de cadeia leve que compreende aminoácido substituição V205C, em que o

sistema de numeração é de acordo com a numeração EU.

[0490] Em determinadas modalidades, pode ser desejável criar anticorpos anti-WTA geneticamente modificados por cisteína, por exemplo, “thioMAbs,” nos quais um ou mais resíduos de um anticorpo são substituídos com resíduos de cisteína. Qualquer forma de anticorpo pode ser assim geneticamente modificada, isto é, mutacionada. Por exemplo, um fragmento de anticorpo Fab parental pode ser geneticamente modificado para formar um Fab geneticamente modificado por cisteína, denominado no presente documento “ThioFab.” De modo semelhante, um anticorpo monoclonal parental pode ser geneticamente modificado para formar um “ThioMab.” Deve ser observado que uma mutação de sítio simples rende um resíduo geneticamente modificado por cisteína simples em um ThioFab, enquanto uma mutação de sítio simples rende dois resíduos geneticamente modificados por cisteína em um ThioMab, devido à natureza dimérica do anticorpo de IgG. Em modalidades particulares, os resíduos substituídos ocorrem em sítios acessíveis do anticorpo. Ao substituir esses resíduos com cisteína, grupos tiol reativos são, por meio disso, posicionados em sítios acessíveis do anticorpo e podem ser usados para conjugar o anticorpo em outras frações, como frações de antibiótico (por exemplo, análogos de rifamicina) ou frações de antibiótico ligante (por exemplo, carga de ligante de análogo de rifamicina), criar um conjugado de anticorpo-fármaco, como descrito adicionalmente no presente documento. Em determinadas modalidades, qualquer um ou mais dentre os seguintes resíduos pode ser substituído com cisteína, incluindo V205 (numeração Kabat) da cadeia leve; A118 (numeração EU) da cadeia pesada; e 5400 (numeração EU)

da região Fc de cadeia pesada. Os mutantes de cadeia pesada A118C (SEQ ID NO: 605) e cadeia leve V205C (SEQ ID NO: 607) geneticamente modificada por cisteína de um anticorpo anti-WTA são mostradas. Os anticorpos anti-WTA geneticamente modificados por cisteína podem ser gerados como descrito, por exemplo, em Junutula, *et al.*, 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932; Patente nº US 7.521.541; US-2011/0301334; Lehar *et al*, *Nature* 2015 527, 323-328, cada uma das quais é incorporada a título de referência em sua totalidade ao presente documento.

[0491] Os tióis geneticamente modificados por cisteína podem reagir com reagentes de ligante ou os intermediários de fármaco ligante da presente invenção que têm grupos eletrofílicos reativos ao tiol, como maleimida ou alfa-halo amidas para formar ADCs com anticorpos geneticamente modificados por cisteína (THIOMAB™ ou thioMabs) e as frações de antibiótico (por exemplo, análogos de rifamicina). A localização da fração de antibiótico pode, desse modo, ser projetada, controlada e conhecida. A carga de antibiótico pode ser controlada, visto que os grupos tiol geneticamente modificados por cisteína tipicamente reagem com reagentes de ligante reativo ao tiol ou intermediários de antibiótico ligante em alto rendimento. A modificação genética de um anticorpo anti-WTA para introduzir um aminoácido de cisteína por substituição em um sítio simples na cadeia pesada ou leve gera duas novas cisteínas no anticorpo de tetrâmero simétrico. Uma carga de antibiótico próxima a 2 pode ser obtida e próxima à homogeneidade do ADC.

Anticorpos Anti-Proteína A Adequados para ADCs

[0492] De acordo com determinadas modalidades, os

conjugados de anticorpo-fármaco da presente revelação podem compreender um anticorpo anti-Proteína A ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[0493] A Proteína A é uma proteína de 42 kDa que existe tanto na forma secretada quanto associada à membrana, possui duas atividades de ligação a Ig distintas: cada domínio pode se ligar a Fc_{γ}, a região constante de IgG envolvida em funções efetoras e Fab, o fragmento Ig responsável pelo reconhecimento de antígeno. A Proteína A é covalentemente ancorada na parede celular estafilocócica através de sua extremidade terminal carboxila. A proteína é compreendida de cinco domínios repetidos (E, D, A, B, C) ligados à superfície celular por região Xr, e cada domínio pode se ligar com alta afinidade à região Fc de imunoglobulina G e à região Fab de imunoglobulina da subclasse VH3. A interação com Fc de IgG prejudica a função efetora. Além disso, os anticorpos ligados à Proteína A através da região Fc não pode estimular fixação de complemento pela trajetória clássica.

[0494] Exemplos não limitantes de anticorpos anti-Proteína A adequados para ADCs da presente revelação são listados nas Tabelas 3A e 3B no presente documento. A Tabela 3A estabelece os identificadores de sequência de aminoácidos das regiões variáveis de cadeia pesada (HCVRs), regiões variáveis de cadeia leve (LCVRs), regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) e regiões determinantes de complementaridade de cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3) do anticorpo anti-Proteína A exemplificativo dos quais os anticorpos da presente revelação podem ser derivados. A Tabela 3B estabelece os identificadores de sequência de ácidos nucleicos das HCVRs,

LCVRs, HCDR1, HCDR2 HCDR3, LCDR1, LCDR2 e LCDR3 dos anticorpos anti-Proteína A exemplificativos.

[0495] Em algumas modalidades, os anticorpos anti-Proteína A adequados para ADCs da presente revelação têm ligação de Fc atenuada. Tais anticorpos têm sequências de aminoácidos de sequências de aminoácidos de HCVR e LCVR, como mostrado na Tabela 3A, e também podem compreender uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de IgG1 de SEQ ID NO: 648. Essa sequência de IgG1 compreende mutações H435R e Y436F no Fc de hIgG1 (numeração de índice EU; equivalente à H318R e Y319F de SEQ ID NO: 648), que é observado como "*/*" ou "**" no presente documento.

Tabela 3A: Identificadores de Sequência de Aminoácido para Anticorpos de Proteína A Exemplificativos

	SEQ ID NOs:							
Designação de Anticorpo	**HCVR**	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**	**LCVR**	**LCDR1**	**LCDR2**	**LCDR3**
H1xH15140P*/*	630	632	634	636	638	640	642	644
H1xH15135P*/*	650	652	654	656	658	660	662	664
H1xH15120P*/*	670	672	674	676	678	680	662	683

Tabela 3B: Identificadores de Sequência de Ácido Nucleico para Anticorpos de Proteína A Exemplificativos

	SEQ ID NOs:							
Designação de Anticorpo	**HCVR**	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**	**LCVR**	**LCDR1**	**LCDR2**	**LCDR3**
H1xH15140P*/*	629	631	633	635	637	639	641	643
H1xH15135P*/*	649	651	653	655	657	659	661	663
H1xH15120P*/*	669	671	673	675	677	679	681	682

[0496] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 632, 652 e 672;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 634, 654 e 674;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 636, 656 e 676;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 640, 660 e 680;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 642 e 662; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 644, 664 e 683.

[0497] Em algumas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco da presente revelação compreendem um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a Proteína A, que compreende uma HCVR que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 630, 650, e 670, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0498] Em algumas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco da presente revelação compreendem um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que

se liga especificamente a Proteína A, que compreende uma LCVR que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 638, 658, e 678, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0499] Em algumas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco da presente revelação compreendem um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a Proteína A, que compreende um par de sequências de aminoácidos de HCVR e LCVR (HCVR/LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR anti-Proteína A listada na Tabela 3A e uma sequência de aminoácidos de LCVR anti-Proteína A listada na Tabela 3A. De acordo com determinadas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco da presente revelação compreendem um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a Proteína A, que compreende um par de sequências de aminoácidos de HCVR/LCVR contido no anticorpo anti-Proteína A exemplificativo listado na Tabela 3A. Em determinadas modalidades, o par de sequências de aminoácidos de HCVR/LCVR é selecionado a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 630/638, 650/658 e 670/678.

[0500] Em algumas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco da presente revelação compreendem um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a Proteína A, que compreende um conjunto de seis CDRs (isto é, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) contido em qualquer um dos anticorpos anti-Proteína A exemplificativos listados na Tabela 3A. Em

determinadas modalidades, o conjunto de sequências de aminoácidos de HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 compreende SEQ ID NOs: 632-634-636-640-642-644, 652-654-656-660-662-664 ou 672-674-676-680-662-683.

[0501] Em uma modalidade relacionada, os conjugados de anticorpo-fármaco da presente revelação compreendem um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a Proteína A, que compreende um conjunto de seis CDRs (isto é, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) contido em um par de sequências de aminoácidos de HCVR/LCVR, como definido pelos anticorpos anti-Proteína A exemplificativos listados na Tabela 3A. Por exemplo, a presente invenção inclui anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam especificamente a Proteína A, que compreende o conjunto de sequências de aminoácidos de HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 contido em um par de sequências de aminoácidos de HCVR/LCVR selecionado a partir do grupo que consiste em: SEQ ID NOs: 630/638, 650/658 e 670/678.

[0502] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-Proteína A ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NO: 666, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos. Em alguns aspectos, o anticorpo anti-Proteína A ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 668, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos

99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0503] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-Proteína A ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NO: 685, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-Proteína A ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 687, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0504] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (HCVR) de SEQ ID NOs: 630; e três regiões determinantes de complementaridade de cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (LCVR) de SEQ ID NO: 638. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 632-634-636-640-642-644.

[0505] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NOs: 630; e uma sequência de aminoácidos de LCVR de SEQ ID NO: 638.

[0506] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A

compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NOs: 666 e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 668. Em uma modalidade, anticorpo anti-Proteína A compreende uma cadeia leve mutação na posição 103 (C103S). Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto da presente revelação na posição de cadeia leve 103.

[0507] Os métodos e técnicas para identificar as CDRs em sequências de aminoácidos de HCVR e LCVR são bem conhecidos na técnica e podem ser usados para identificar CDRs nas sequências de aminoácidos de HCVR e/ou LCVR especificadas reveladas no presente documento. As convenções exemplificativas que podem ser usadas para identificar os limiares de CDRs incluem, por exemplo, a definição Kabat, a definição Chothia e a definição AbM. Em termos gerais, a definição Kabat tem como base a variabilidade de sequência, a definição Chothia tem como base a localização das regiões de laço estrutural, e a definição AbM é um compromisso entre as abordagens Kabat e Chothia. Consultar, por exemplo, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol. 273*:927-948 (1997); e Martin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86*:9268-9272 (1989). Os bancos de dados públicos também estão disponíveis para identificar sequências de CDR em um anticorpo.

[0508] As moléculas de ácido nucleico que codificam anticorpos anti-Proteína A ou porções dos mesmos adequados para ADCs da presente revelação também são fornecidas. Por exemplo, as sequências de aminoácidos de HCVR anti-Proteína

A e sequências de aminoácidos de LCVR anti-Proteína A listadas na Tabela 3A podem ser codificadas pelas moléculas de ácido nucleico listadas na Tabela 3B. Em determinadas modalidades, a molécula de ácido nucleico compreende uma sequência de polinucleotídeos selecionada a partir das sequências de ácido nucleico de HCVR anti-Proteína A e sequências de ácido nucleico de LCVR anti-Proteína A listadas na Tabela 3B, ou a sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0509] Por exemplo, as sequências de aminoácidos de CDR anti-Proteína A listadas na Tabela 3A podem ser codificadas pelas moléculas de ácido nucleico listadas na Tabela 3B. Em determinadas modalidades, a molécula de ácido nucleico compreende a sequência de polinucleotídeos selecionada a partir de qualquer uma das sequências de ácido nucleico de CDR anti-Proteína A listadas na Tabela 3B, ou uma sequência substancialmente similar dos mesmos que têm pelo menos 90 %, pelo menos 95 %, pelo menos 98 % ou pelo menos 99 % de identidade de sequência dos mesmos.

[0510] Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico que codifica anticorpo anti-Proteína A ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo pode compreender moléculas de ácido nucleico que codificam uma HCVR, em que a HCVR compreende um conjunto de três CDRs (isto é, HCDR1-HCDR2-HCDR3), em que o conjunto de sequências de aminoácidos de HCDR1-HCDR2-HCDR3 é como definido pelos anticorpos anti-Proteína A exemplificativos listados na Tabela 3A.

[0511] A molécula de ácido nucleico que codifica

anticorpo anti-Proteína A ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo pode compreender uma molécula de ácido nucleico que codifica uma LCVR, em que a LCVR compreende um conjunto de três CDRs (isto é, LCDR1-LCDR2-LCDR3), em que o conjunto de sequências de aminoácidos de LCDR1-LCDR2-LCDR3 é como definido pelos anticorpos anti-Proteína A exemplificativos listados na Tabela 3A.

[0512] Também são fornecidos vetores de expressão recombinantes com capacidade para expressar um polipeptídeo que compreende uma região variável de cadeia pesada ou leve de um anticorpo anti-Proteína A. Por exemplo, a presente revelação inclui vetores de expressão recombinantes que compreendem qualquer uma das moléculas de ácido nucleico mencionadas acima, isto é, moléculas de ácido nucleico que codificam qualquer uma das sequências de HCVR, LCVR e/ou CDR, como estabelecido na Tabela 3A. Também são incluídos no escopo da presente invenção células hospedeiras nas quais tais vetores foram introduzidos, bem como métodos para produzir os anticorpos ou porções dos mesmos cultivando as células hospedeiras sob condições que permitem a produção dos anticorpos ou fragmentos de anticorpo, e recuperar os anticorpos e fragmentos de anticorpo assim produzidos.

[0513] Os anticorpos anti-Proteína A para ADCs da presente revelação podem ter um padrão de glicosilação modificado. Em algumas modalidades, a modificação para remover sítios de glicosilação indesejáveis pode ser útil, ou um anticorpo que carece de uma fração de fucose presente na cadeia de oligossacarídeo, por exemplo, para aumentar função de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) (consultar Shield *et al.* (2002) JBC 277:26733). Em

outras aplicações, a modificação de galactosilação pode ser feita a fim de modificar citotoxicidade dependente de complemento (CDC).

[0514] Os anticorpos monoclonais e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que se ligam especificamente à Proteína A, como fornecido no presente documento, podem ter ligação de Fc atenuada à Proteína A (e/ou SpsQ ou outra proteína homóloga). Na presente revelação, isso é observado como “*/*” ou “**”, e se refere a anticorpos, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreendem mutações H435R e Y436F no Fc de hIgG1, de acordo com a numeração de índice EU. As mutações H435R e Y436F são equivalentes a H318R e Y319F de SEQ ID NO: 648, uma cadeia pesada de hIgG1. Enquanto a posição de mutação */* se refere a H435R e Y436F, de acordo com a numeração EU, a mutação */* pode ser encontrada em posições diferentes na cadeia pesada real para um determinado anticorpo (ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo) dependendo dos comprimentos de sequência de domínio variável.

[0515] Além das variantes */* descritas acima, determinadas variantes de Fc adicionais são contempladas no presente documento. De acordo com determinadas modalidades, anticorpos especificados para Proteína A serão modificados na região Fc do anticorpo para atenuar a ligação por Proteína A ou proteína homóloga adequada para as respectivas espécies animais.

[0516] De acordo com determinadas modalidades, os anticorpos para Proteína A adequados para ADCs da presente revelação compreendem um domínio de Fc que compreende uma ou mais mutações que melhoram ou diminuem a ligação de anticorpo

ao receptor de FcRn, por exemplo, em pH ácido, em comparação com pH neutro. Por exemplo, a presente invenção inclui anticorpos para Proteína A que compreendem uma mutação na região de C_H2 ou C_H3 do domínio de Fc, em que a mutação (ou mutações) aumenta a afinidade do domínio de Fc para FcRn em um ambiente ácido (por exemplo, em um endossomo em que o pH está na faixa de cerca de 5,5 a cerca de 6,0). Tais mutações podem resultar em um aumento em meia-vida sérica do anticorpo quando administradas a um animal. Exemplos não limitantes de tais modificações de Fc incluem, por exemplo, uma modificação na posição 250 (por exemplo, E ou Q); 250 e 428 (por exemplo, L ou F); 252 (por exemplo, L/Y/F/W ou T), 254 (por exemplo, S ou T) e 256 (por exemplo, S/R/Q/E/D ou T); ou uma modificação na posição 428 e/ou 433 (por exemplo, H/L/R/S/P/Q ou K) e/ou 434 (por exemplo, H/F ou Y); ou uma modificação na posição 250 e/ou 428; ou uma modificação na posição 307 ou 308 (por exemplo, 308F, V308F) e 434. Em uma modalidade, a modificação compreende uma modificação de 428L (por exemplo, M428L) e 434S (por exemplo, N434S); uma modificação de 428L, 259I (por exemplo, V259I) e 308F (por exemplo, V308F); uma modificação de 433K (por exemplo, H433K) e a 434 (por exemplo, 434Y); uma modificação de 252, 254 e 256 (por exemplo, 252Y, 254T e 256E); uma modificação de 250Q e 428L (por exemplo, T250Q e M428L); e uma modificação de 307 e/ou 308 (por exemplo, 308F ou 308P).

[0517] Por exemplo, os anticorpos para Proteína A compreendem um domínio de Fc que compreende um ou mais pares ou grupos de mutações selecionados a partir do grupo que consiste em: 250Q e 248L (por exemplo, T250Q e M248L); 252Y, 254T e 256E (por exemplo, M252Y, S254T e T256E); 428L e 434S

(por exemplo, M428L e N434S); e 433K e 434F (por exemplo, H433K e N434F). Todas as combinações possíveis das mutações de domínio de Fc anteriores, e outras mutações nos domínios variáveis de anticorpo revelados no presente documento, são contempladas no escopo da presente revelação.

[0518] Os anticorpos para Proteína A adequados para ADCs da presente revelação podem compreender um domínio de Fc modificado que tem função efetora alterada, por exemplo, função efetora aumentada ou reduzida. Como usado no presente documento, um “domínio de Fc modificado que tem função efetora alterada” significa qualquer porção de Fc de uma imunoglobulina que foi modificada, mutacionada, truncada, etc., com relação a um domínio de Fc de ocorrência natural e do tipo selvagem, de modo que uma molécula que compreende a Fc modificada exibe um aumento ou uma redução na gravidade ou extensão de pelo menos um efeito selecionado a partir do grupo que consiste em morte celular (por exemplo, ADCC e/ou CDC), ativação de complemento, fagocitose e opsonização, com relação a uma molécula comparadora que compreende a versão de ocorrência natural e do tipo selvagem da porção de Fc. Em determinadas modalidades, um “domínio de Fc modificado tem função efetora alterada” é um domínio de Fc com ligação reduzida ou atenuada a um receptor de Fc (por exemplo, FcγR). Os domínios Fc modificados exemplificativos são descritos no documento nº US 2006/0024298, incorporado a título de referência no presente documento em sua totalidade. Em algumas modalidades, a modificação é G236A.

[0519] Em determinadas modalidades, o domínio de Fc modificado é uma Fc de IgG1 variante ou uma Fc de IgG4 variante que compreende uma substituição na região de

dobradiça. Por exemplo, uma Fc modificada para uso no contexto da presente invenção pode compreender uma Fc de IgG1 variante em que pelo menos um aminoácido da região de dobradiça de Fc de IgG1 é substituído com o aminoácido correspondente da região de dobradiça de Fc de IgG2. Alternativamente, uma Fc modificado para uso no contexto da presente invenção pode compreender uma Fc de IgG4 variante em que pelo menos um aminoácido da região de dobradiça de Fc de IgG4 é substituído com o aminoácido correspondente da região de dobradiça de Fc de IgG2. As regiões Fc modificadas exemplificativas e não limitantes que podem ser usadas no contexto da presente invenção são estabelecidas na Publicação de Pedido de Patente nº US 2014/0243504, a revelação da qual é incorporada ao presente documento a título de referência em sua totalidade, bem como quaisquer variantes funcionalmente equivalentes das regiões Fc modificadas estabelecidas no presente documento.

[0520] Outros domínios Fc modificados e modificações de Fc que podem ser usados no contexto da presente invenção incluem quaisquer modificações, como estabelecido nos documentos nº US 2014/0171623; US 8.697.396; US 2014/0134162; WO 2014/043361, cujas revelações são incorporadas ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Os métodos de construção de anticorpos ou outras proteínas de fusão de ligação ao antígeno que compreende um domínio de Fc modificado, como descrito no presente documento são conhecidos na técnica.

Conjugados de Anticorpo-Fármaco (ADCs)

[0521] São fornecidos no presente documento conjugados de anticorpo-fármaco (ADCs) que compreendem um anticorpo ou

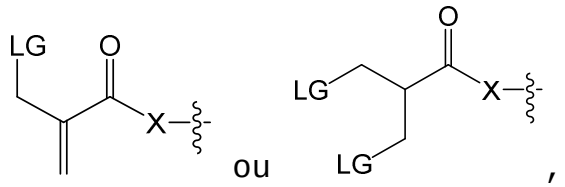
fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a um fármaco ou um agente terapêutico. Em algumas modalidades, o agente terapêutico pode ser um análogo de rifamicina. Também são fornecidos no presente documento cargas de ligante reativo, por exemplo, os compostos que têm uma estrutura de acordo com qualquer modalidade das fórmulas (A), (B), (I), (I'), (II), (II'), (III), (III'), (IV), (IV'), (V), (V'), como fornecido no presente documento, úteis para fazer os ADCs. São adicionalmente fornecidos no presente documento anticorpos modificados e fragmentos de ligação ao antígeno modificados úteis para fazer os ADCs.

[0522] Em algumas modalidades, os anticorpos, ou fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos, adequados para fazer ADCs da presente revelação, se ligam a um alvo relacionado à doença infeciosa. Em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos se ligam ao MSR1. Em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos se ligam ao WTA. Em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos se ligam à Proteína A.

[0523] Os ADCs têm, de modo geral, a Fórmula (**XV**): **BA** - [**L** - **PA**]$_n$. Na fórmula, **BA** é um agente de ligação, por exemplo, um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. **L** é um ligante, descrito em detalhes abaixo. **PA** é uma carga, por exemplo, um análogo de rifamicina, como descrito em detalhes no presente documento. Na fórmula, **n** é um número inteiro de 1 a 30, por exemplo, de 1 a 4, por exemplo, 2 ou 4. Cada **L** - **PA** é covalentemente ligado a um grupo funcional de **PA**. Em modalidades particulares, cada **L** - **PA** é covalentemente ligado a uma cadeia lateral de lisina, uma

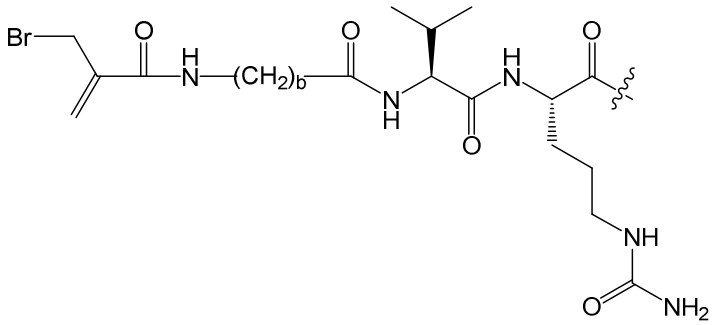
cadeia lateral de cisteína, uma cadeia lateral de glutamina ou uma terminação amino de **BA**.

[0524] Em algumas modalidades, **L - PA** é covalentemente ligado a uma cadeia lateral do agente de ligação **BA**, por exemplo, um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, por meio de um grupo reativo, ou **RG**. Após a conjugação ao agente de ligação, o grupo reativo se torna parte do ligante L do ADC que tem a fórmula (XV): **BA** - [**L** - **PA**]$_n$. Os grupos reativos ilustrativos **RG** úteis para a presente revelação incluem, porém sem limitação, aqueles que compreendem maleimidas, succinimidas, N-hidróxi succinimidas (NHS), aminas primárias terminal, grupos haloacetila, isotiocianatos, tióis, álcoois, cetonas, aldeídos, ácidos, ésteres, hidrozidas e anilinas. RG também inclui frações que têm a seguinte estrutura:



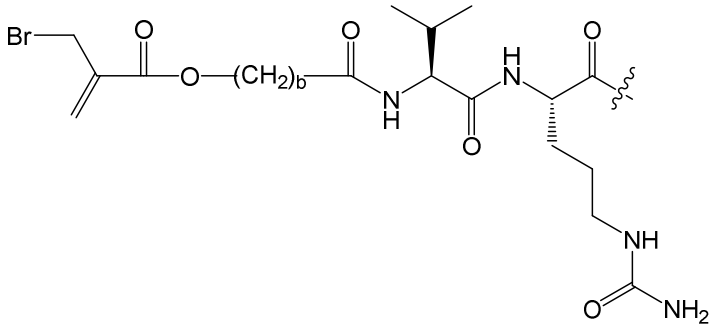
em que X é -O- ou -NH- e LG é um grupo de saída, por exemplo, Br.

[0525] Em algumas modalidades, o ligante reativo é



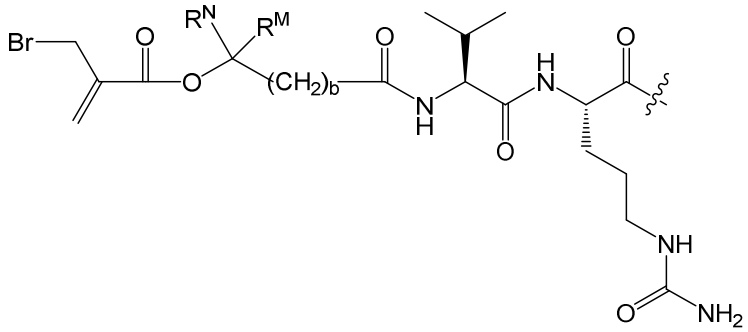
em que b é um número inteiro de 2 a 8.

[0526] Em algumas modalidades, o ligante reativo é



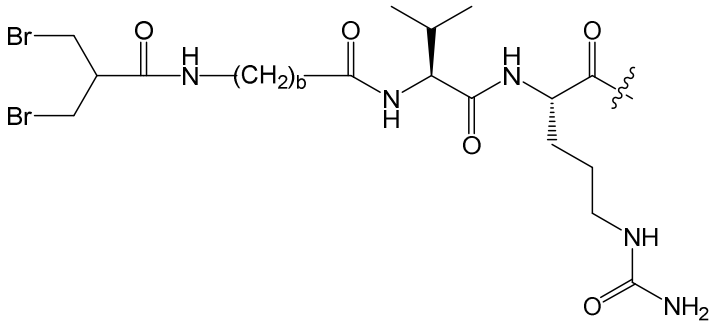
em que b é um número inteiro de 2 a 8.

[0527] Em algumas modalidades, o ligante reativo é



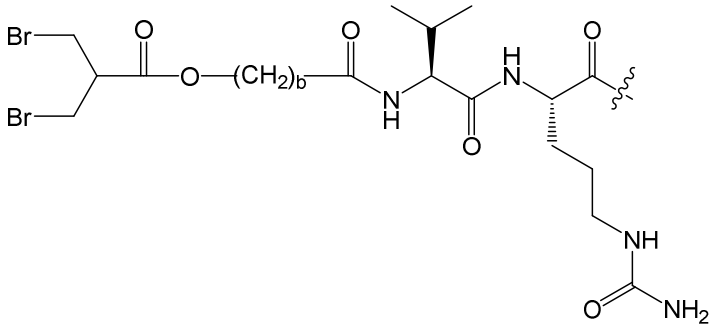
em que b é um número inteiro de 2 a 8, R^N é um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila, e R^M é um grupo alquila.

[0528] Em algumas modalidades, o ligante reativo é



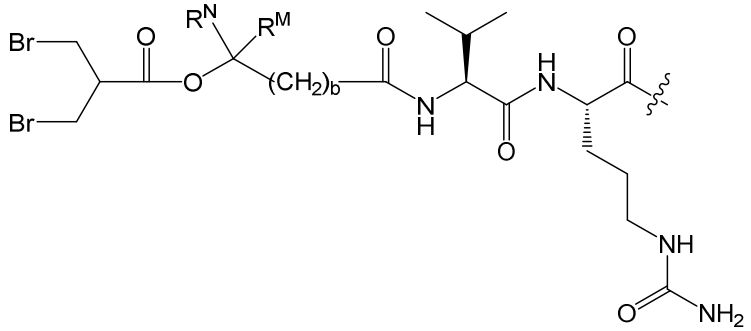
em que b é um número inteiro de 2 a 8.

[0529] Em algumas modalidades, o ligante reativo é



em que b é um número inteiro de 2 a 8.

[0530] Em algumas modalidades, o ligante reativo é



em que b é um número inteiro de 2 a 8, R^N é um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila, e R^M é um grupo alquila.

[0531] As técnicas e ligantes para se conjugarem aos resíduos de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno são conhecidos na técnica. As fixações de aminoácido exemplificativas que podem ser usadas no contexto desse aspecto, por exemplo, lisina (consultar, por exemplo, os documentos nº US 5.208.020; US 2010/0129314; Hollander *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 2008, 19:358-361; WO 2005/089808; US 5.714.586; US 2013/0101546; e US 2012/0585592), cisteína (consultar, por exemplo, os documentos nº US 2007/0258987; WO 2013/055993; WO 2013/055990; WO 2013/053873; WO 2013/053872; WO 2011/130598; US 2013/0101546; e US 7,750,116), selenocisteína (consultar, por exemplo, o documento WO 2008/122039; e Hofer *et al.*, *Proc. Natl. Acad.*

Sci., USA, 2008, 105:12451-12456), formil glicina (consultar, por exemplo, Carrico *et al.*, *Nat. Chem*. *Biol.*, 2007, 3:321-322; Agarwal *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2013, 110*:46-51, e Rabuka *et al.*, *Nat. Protocols*, 2012, *10*:1052-1067), aminoácidos não naturais (consultar, por exemplo, os documentos WO 2013/068874 e WO 2012/166559), e aminoácidos ácidos (consultar, por exemplo, o documento WO 2012/05982). A conjugação de lisina também pode proceder através de NHS (N-hidróxi succinimida). Os ligantes também podem ser conjugados aos resíduos de cisteína, incluindo resíduos de cisteína de uma ligação de dissulfeto entre cadeias clivadas, formando uma ponte de carbono entre tióis (consultar, por exemplo, os documentos nº US 9.951.141 e US 9.950.076). Os ligantes também podem ser conjugados a o uma proteína de ligação ao antígeno por meio de fixação a carboidratos (consultar, por exemplo, os documentos nº US 2008/0305497, WO 2014/065661 e Ryan *et al.*, *Food & Agriculture Immunol.*, 2001, *13*:127-130) e ligantes de dissulfeto (consultar, por exemplo, os documentos WO 2013/085925, WO 2010/010324, WO 2011/018611, e Shaunak *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2006, *2*:312-313). As técnicas de conjugação específicas de sítio também podem ser empregadas para direcionar a conjugação a resíduos particulares do anticorpo ou proteína de ligação ao antígeno (consultar, *por exemplo*, Schumacher *et al. J Clin Immunol* (2016) 36(Suppl 1): 100). As técnicas de conjugação específicas de sítio, incluem, porém sem limitação glutamina conjugação por meio de transglutaminase (consultar *por exemplo*, Schibli, Angew Chemie Inter Ed. 2010, 49, 9995).

[0532] Os ligantes podem ser conjugados a um ou mais

resíduos de glutamina por meio de conjugação quimioenzimática à base de transglutaminase (consultar, por exemplo, Dennler *et al., Bioconjugate Chem*. 2014, 25, 569-578, e documento WO 2017/147542). Por exemplo, na presença de transglutaminase, um ou mais resíduos de glutamina de um anticorpo podem ser acoplados a um composto de amina primária. Resumidamente, em algumas modalidades, um anticorpo que tem um resíduo de glutamina (por exemplo, um resíduo de Gln295) é tratado com um composto de amina primária, descrito em maiores detalhes abaixo, na presença da enzima transglutaminase. Os compostos de amina primária incluem cargas ou cargas de ligante, que fornecem diretamente conjugados de anticorpo e fármaco por meio de acoplamento mediado por transglutaminase. Os compostos de amina primária também incluem ligantes e espaçadores que são funcionalizados com grupos reativos que podem ser subsequentemente reagidos com compostos adicionais para a síntese de conjugados de anticorpo e fármaco. Os anticorpos que compreendem resíduos de glutamina podem ser isolados de fontes naturais ou geneticamente modificados para compreenderem um ou mais resíduos de glutamina. As técnicas para modificar geneticamente resíduos de glutamina em uma cadeia de polipeptídeo de anticorpo (anticorpos modificados por glutaminila ou moléculas de ligação ao antígeno) estão na habilidade dos técnicos no assunto. Em determinadas modalidades, o anticorpo é aglicosilado.

[0533] Em determinadas modalidades, o anticorpo ou um anticorpo modificado por glutaminila ou molécula de ligação ao antígeno pode compreender pelo menos um resíduo de glutamina em pelo menos uma sequência de cadeia de

polipeptídeo. Em determinadas modalidades, o anticorpo ou um anticorpo modificado por glutaminila ou molécula de ligação ao antígeno pode compreender dois polipeptídeos de cadeia pesada, cada um com um resíduo de Gln295. Em modalidades adicionais, o anticorpo ou um anticorpo modificado por glutaminila ou molécula de ligação ao antígeno pode compreender um ou mais resíduos de glutamina em um sítio diferente de uma cadeia pesada 295. Em algumas modalidades, um anticorpo pode ser preparado por mutagênese direcionada por sítio para inserir um resíduo de glutamina em um sítio sem resultar em função ou ligação de anticorpo desativada. Por exemplo, são incluídos no presente documento anticorpos que portam mutação (ou mutações) Asn297Gln (N297Q), como descrito no presente documento. Em algumas modalidades, um anticorpo que tem um resíduo de Gln295 e/ou uma mutação N297Q contém um ou mais resíduos de glutamina de ocorrência natural adicionais em suas regiões variáveis, que podem ser acessíveis a transglutaminase e, portanto, com a capacidade para se conjugar a um ligante ou uma carga de ligante. Um resíduo de glutamina de ocorrência natural exemplificativo pode ser encontrado, por exemplo, em Q55 da cadeia leve. Em tais exemplos, o anticorpo conjugado por meio de transglutaminase pode ter um valor maior que o valor de DAR esperado (por exemplo, um DAR maior que 4). Qualquer um de tais anticorpos podem ser isolados de fontes naturais ou artificiais.

[0534] Em várias modalidades, os anticorpos, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, adequados para ADCs da presente revelação, podem compreender uma ou mais mutações de cisteína específicas de sítio para conjugação.

Em uma modalidade, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma cadeia leve mutação na posição 103 (Cys103Ser ou C103S). Em uma modalidade, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto da presente revelação na posição de cadeia leve 103.

[0535] Como exemplo não limitante, o anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender uma ou mais mutações de cisteína específicas de sítio para conjugação. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma cadeia leve mutação na posição 103 (C103S). Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto da presente revelação na posição de cadeia leve 103.

[0536] O composto de amina primária útil para o acoplamento mediado por transglutaminase de um anticorpo (ou composto de ligação ao antígeno) que compreende uma glutamina pode ser qualquer composto de amina primária considerada útil pelo técnico de habilidade comum. De modo geral, o composto de amina primária tem a fórmula H_2N-R, em que R pode ser qualquer grupo compatível com o anticorpo e condições de reação. Em determinadas modalidades, R é alquila, alquila substituída, heteroalquila ou heteroalquila substituída.

[0537] Em algumas modalidades, o composto de amina primária pode compreender um grupo reativo ou grupo reativo protegido. Os grupos reativos úteis incluem azidas, alquinos, cicloalquinos, tióis, álcoois, cetonas, aldeídos, ácidos, ésteres, hidrozidas, analinas e aminas. Em

determinadas modalidades, o grupo reativo é selecionado a partir do grupo que consiste em azida, alquino, sulfidrila, cicloalquino, aldeído e carboxila.

[0538] Em determinadas modalidades, o composto de amina primária é de acordo com a fórmula H_2N-**LL**-**X**, em que **LL** é um espaçador divalente e **X** é um grupo reativo ou grupo reativo protegido. Em modalidades particulares, **LL** é um grupo polietileno glicol divalente (PEG). Em determinadas modalidades, **X** é selecionado a partir do grupo que consiste em -SH, $-N_3$, alquino, aldeído e tetrazol. Em modalidades particulares, **X** é $-N_3$.

[0539] Em determinadas modalidades, o composto de amina primária é de acordo com qualquer uma dentre as seguintes fórmulas:

$H_2N-(CH_2)_n-X$;

$H_2N-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_p-X$;

$H_2N-(CH_2)_n-N(H)C(O)-(CH_2)_m-X$;

$H_2N-(CH_2CH_2O)_n-N(H)C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-X$;

$H_2N-(CH_2)_n-C(O)N(H)-(CH_2)_m-X$;

$H_2N-(CH_2CH_2O)_n-C(O)N(H)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-X$;

$H_2N-(CH_2)_n-N(H)C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-X$;

$H_2N-(CH_2CH_2O)_n-N(H)C(O)-(CH_2)_m-X$;

$H_2N-(CH_2)_n-C(O)N(H)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-X$; e

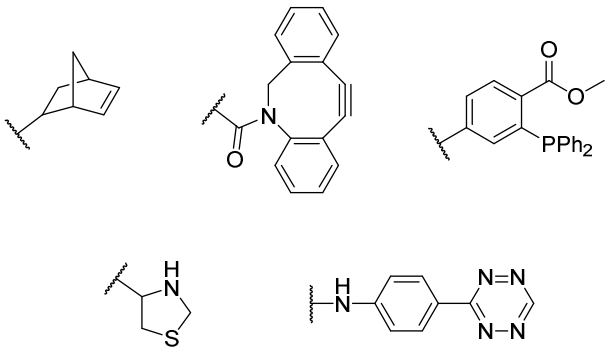
$H_2N-(CH_2CH_2O)_n-C(O)N(H)-(CH_2)_m-X$;

em que **n** é um número inteiro selecionado a partir de 1 a 12;

m é um número inteiro selecionado a partir de 0 a 12;

p é um número inteiro selecionado a partir de 0 a 2;

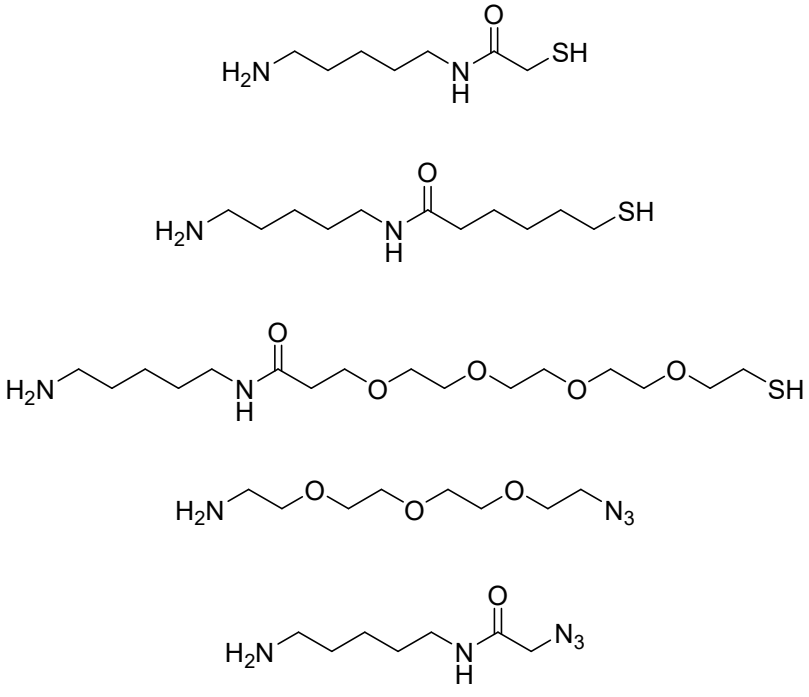
e X é selecionado a partir do grupo que consiste em -SH, $-N_3$, $-C\equiv CH$, -C(O)H, tetrazol, e qualquer dentre



.

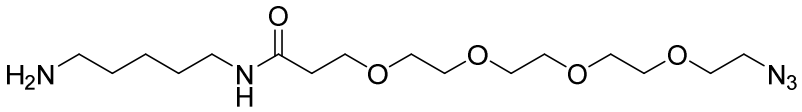
[0540] No acima, qualquer um dentre os grupos alquila ou alquileno (isto é, -CH_2-) podem opcionalmente ser substituídos, por exemplo, com C_{1-8}alquila, metilformila ou -SO_3H. Em determinadas modalidades, os grupos alquila são não substituídos.

[0541] Em determinadas modalidades, o composto de amina primária é selecionado a partir do grupo que consiste em:

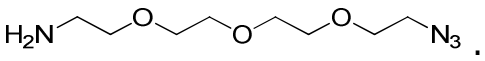


.

e

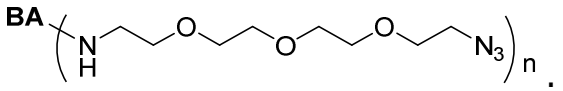


[0542] Em modalidades particulares, o composto de amina primária é



.

[0543] Consequentemente, são fornecidos no presente documento anticorpos modificados, e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, ligados a um ou mais compostos de amina primária. Em modalidades particulares, são fornecidos no presente documento anticorpos modificados, e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, de acordo com a fórmula:



.

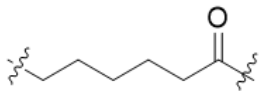
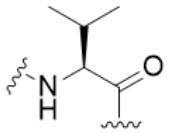
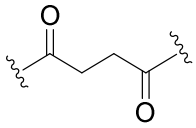
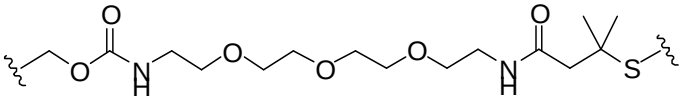
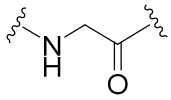
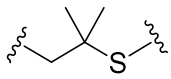
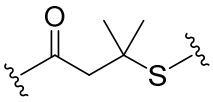
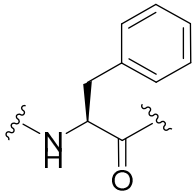
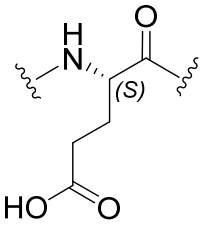
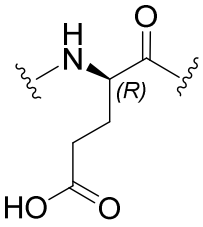
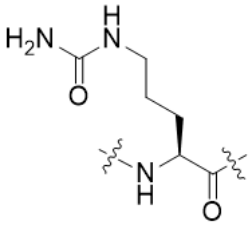
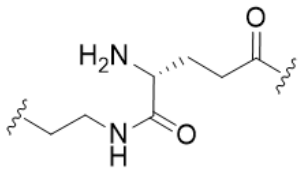
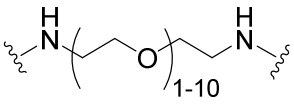
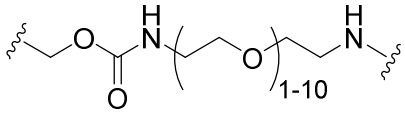
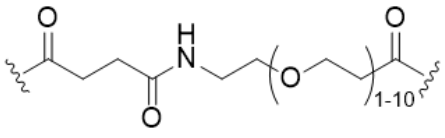
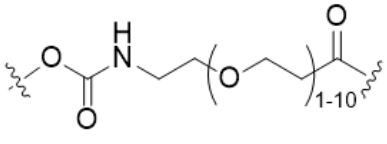
[0544] Na fórmula, **BA** é um anticorpo, ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. O **n** variável é um número inteiro de 1 a 30. Em determinadas modalidades, **n** é de 1 ao número de resíduos de glutamina em **BA**. Em determinadas modalidades, **n** é de 1 a 4. Em determinadas modalidades, **n** é 1, 2, 3 ou 4. Em algumas modalidades, n é 2. Em algumas modalidades, n é 4. Os anticorpos modificados, e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, são úteis, por exemplo, para ligação a uma ou mais **L** - **PA** moléculas para formar um ADC.

[0545] Em determinadas modalidades, **BA** pode compreender dois ou quatro resíduos de glutamina. Em determinadas modalidades, **BA** pode compreender um resíduo de Q295. Em determinadas modalidades, **BA** pode compreender uma mutação N297Q. Em determinadas modalidades, **BA** pode compreender Q295 e N297Q. Em tais modalidades, devido ao **BA** poder ser

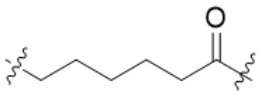
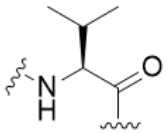
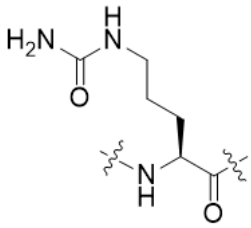
dimérico, **BA** tem quatro resíduos de glutamina para conjugação a frações de **L** - **PA**.

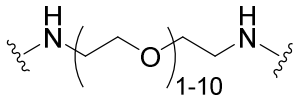
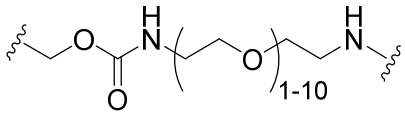
[0546] Na Fórmula (**XV**) **BA** - [**L** - **PA**]$_n$, **PA** pode ser qualquer carga considerada útil. Em determinadas modalidades, **PA** é um análogo de rifamicina, de acordo com a revelação.

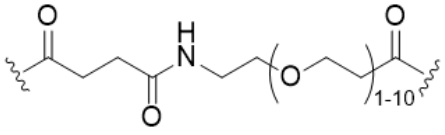
[0547] Em algumas modalidades da Fórmula (**XV**), **L** é -**L^1**-**L^2**-(**L^3**)$_{0-1}$- e **L^2** pode compreender

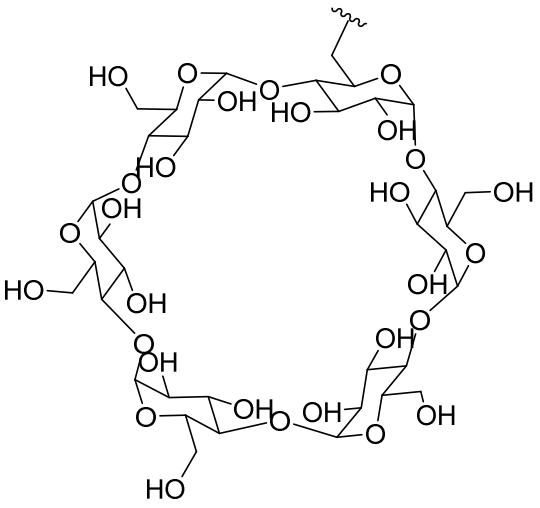
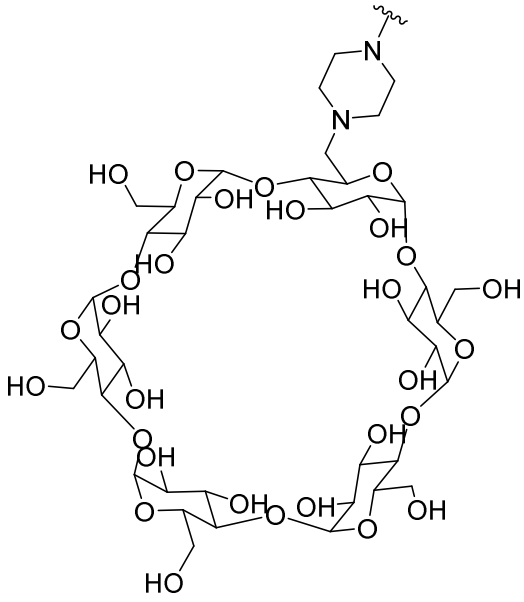

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, -C(O)CH$_2$CH$_2$C(O)NH-,

,

,

,

, -OCH$_2$C(O)-

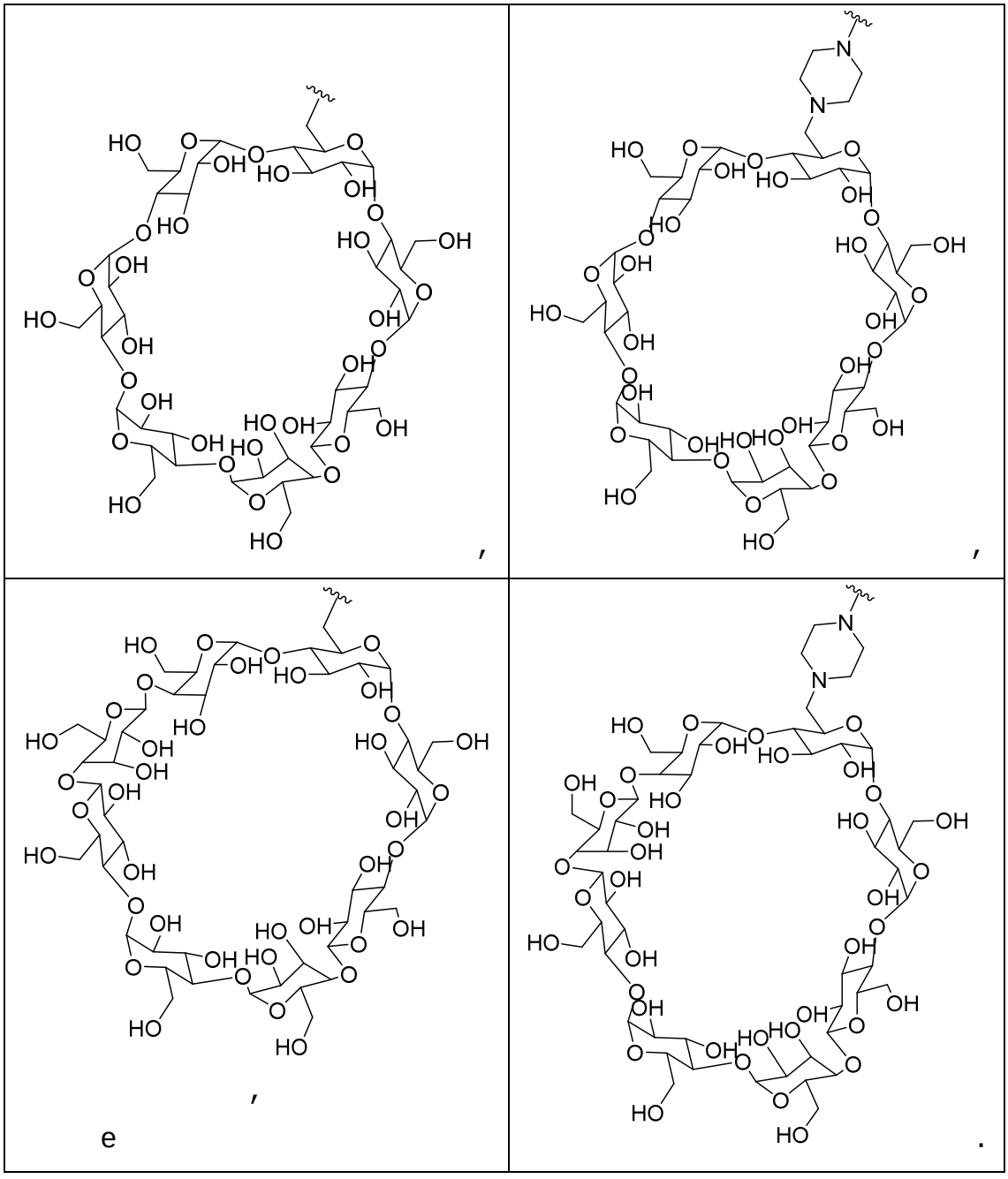
ou resíduo de ciclodextrina (**CD**); ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, **L** é -**L^1**-**L^2**-(**L^3**)$_{0-1}$- e **L^2** pode

compreender  ,  ,  ,

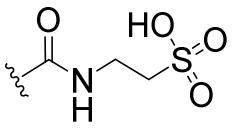
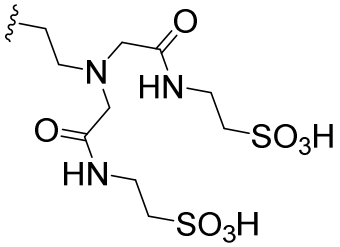
 ,  ,

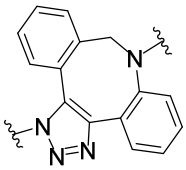
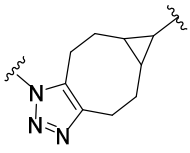
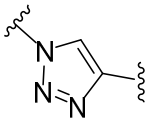
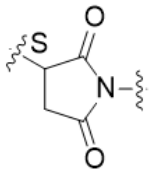
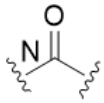
 , ou **CD**, ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, **L** é -**L**^{1}-**L**^{2}-(**L**^{3})$_{0-1}$- e **L**^{2} pode compreender **CD** em que **CD** é selecionada a partir do grupo que consiste em

 ,	 ,

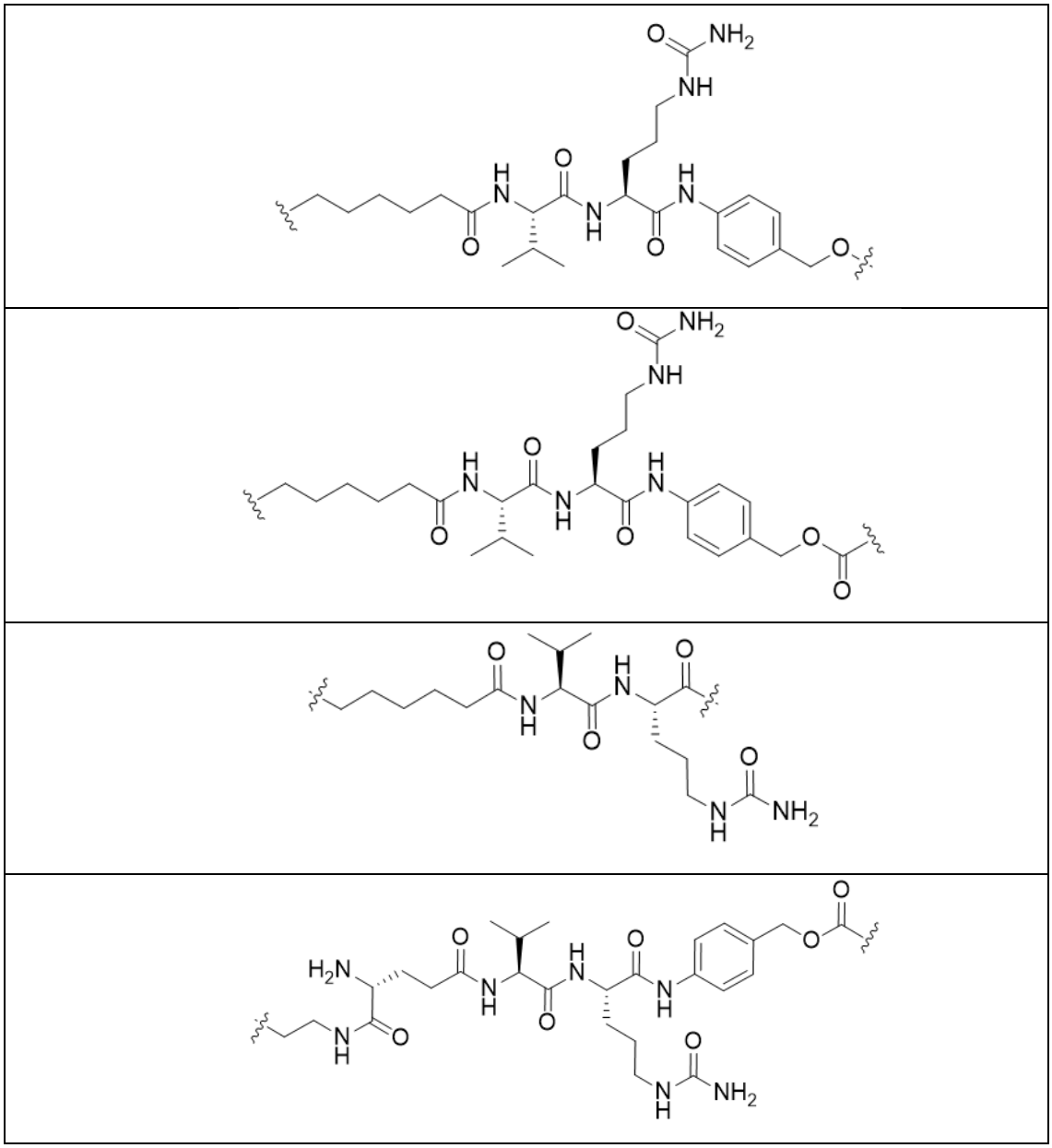


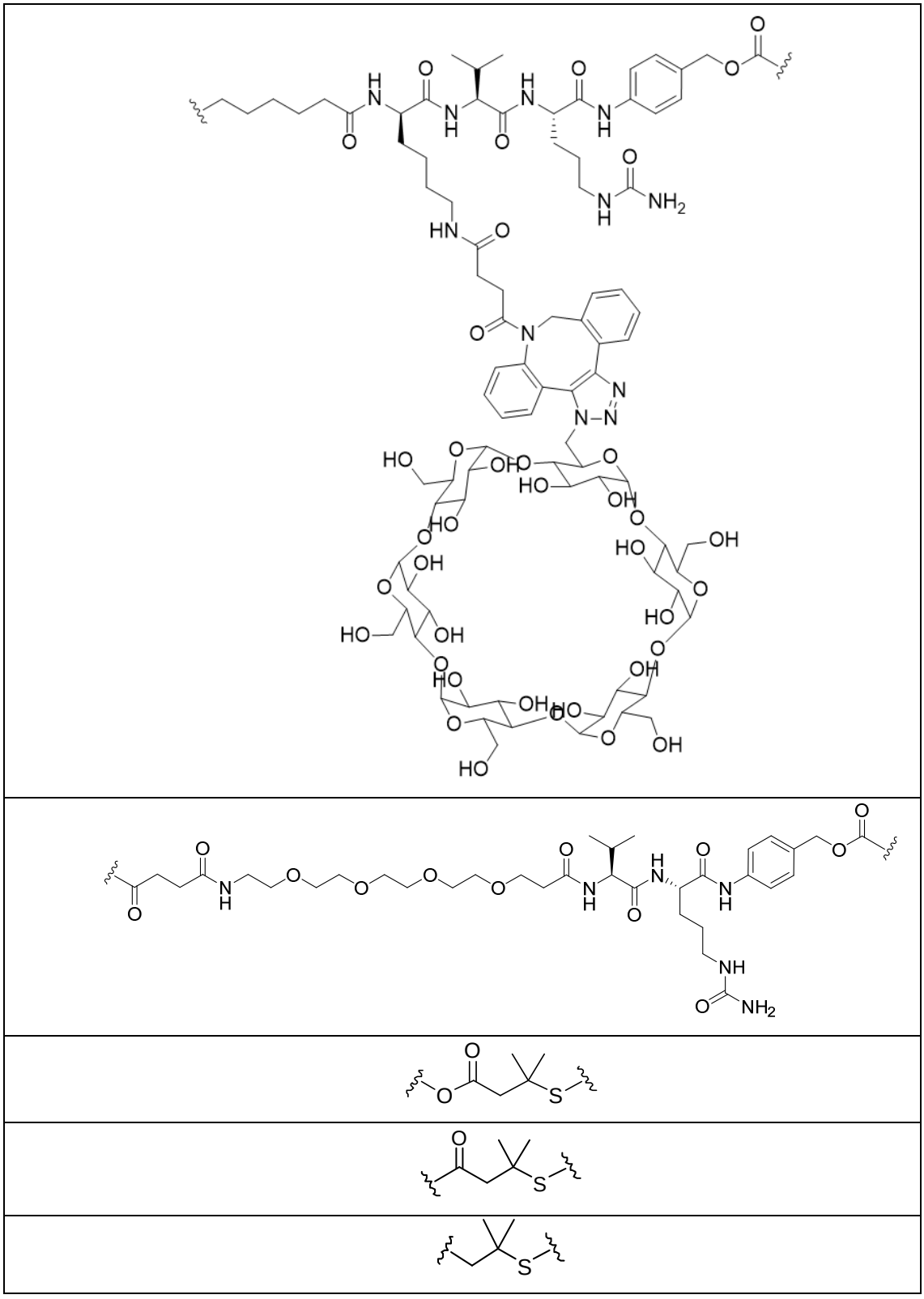
[0548] Em algumas modalidades da Fórmula (**XV**), **L** é -**L**^{1}-**L**^{2}-(**L**^{3})$_{0-1}$- e **L**^{2} pode compreender

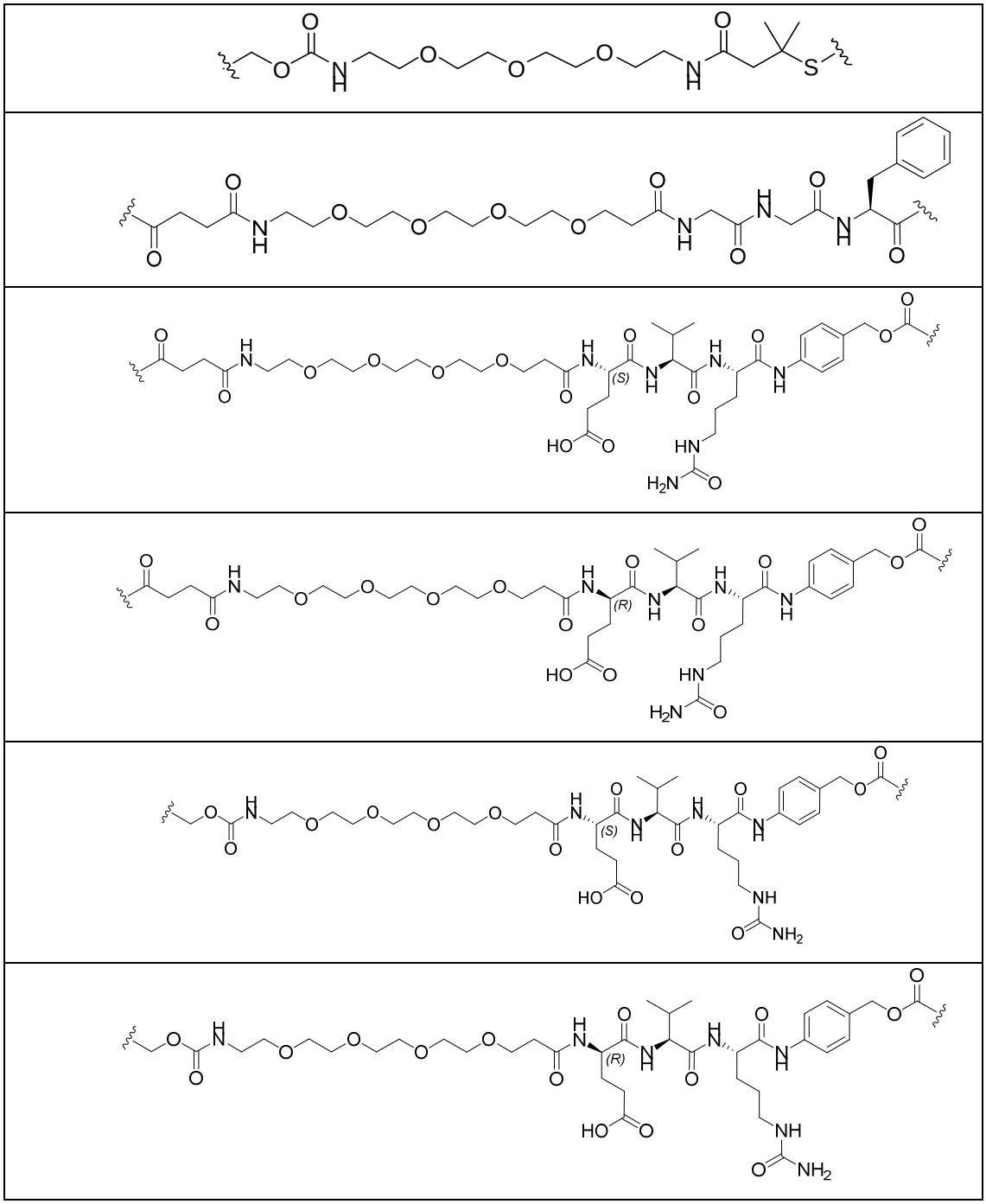
 ou  .

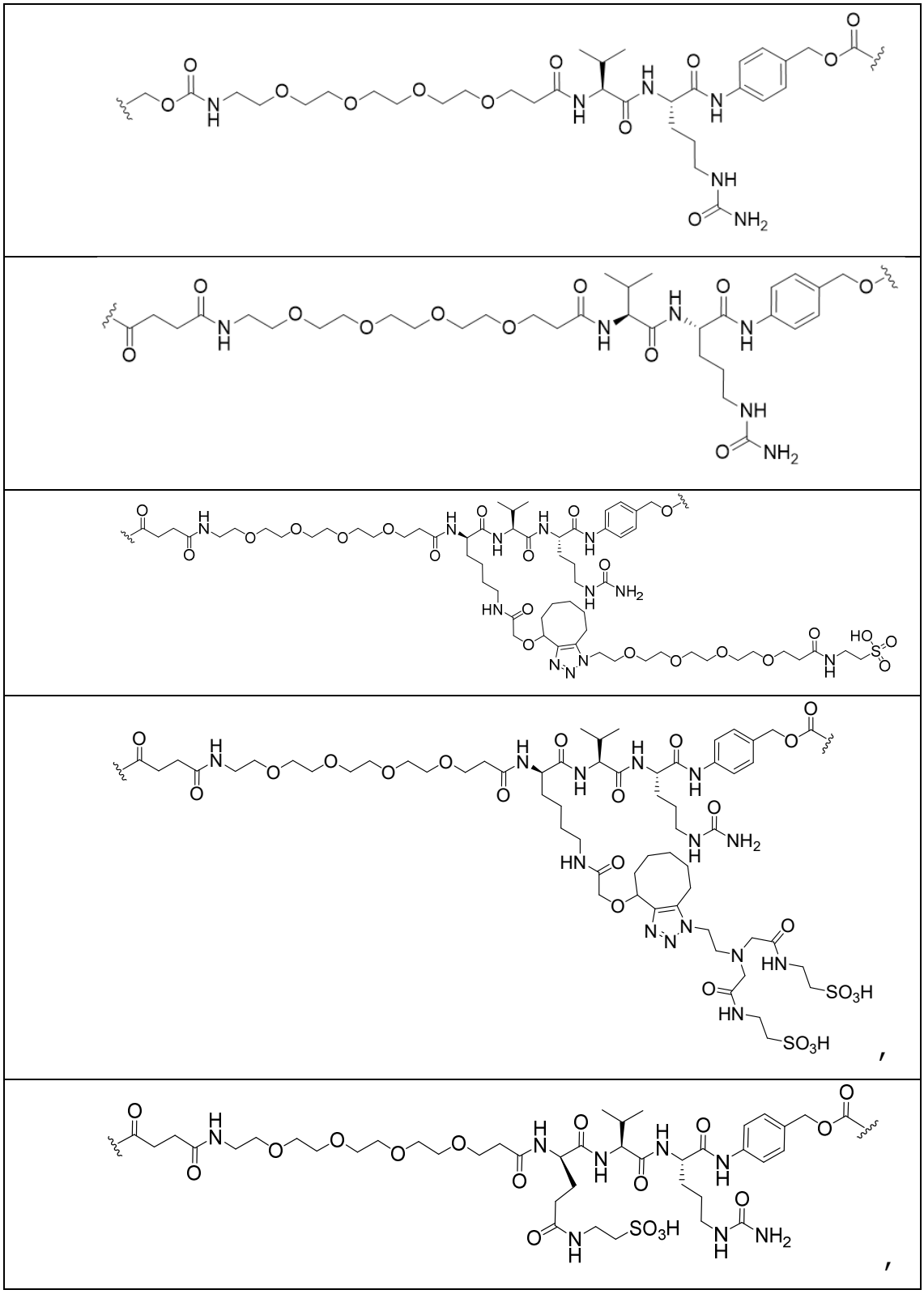
[0549] Em algumas modalidades, **L** é -**L¹**-**L²**-(**L³**)$_{0-1}$- e -**L¹** pode compreender **L¹** é selecionado a partir de  ou um regioisômero ou mistura de isômeros dos mesmos;  ;  ;  ou um estereoisômero ou mistura de estereoisômeros dos mesmos, em que S se refere ao átomo S em um resíduo de cisteína através do qual o resíduo de grupo reativo é fixado ao **BA**; e  em que N se refere ao átomo N em um resíduo de lisina através do qual o resíduo de grupo reativo é fixado a **BA**.

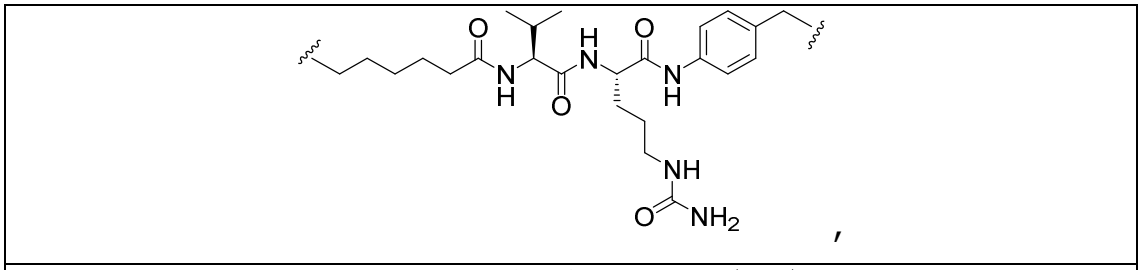
[0550] Em algumas modalidades, **L** é -**L¹**-**L²**-(**L³**)$_{0-1}$- e -**L²**-(**L³**)$_{0-1}$- pode compreender



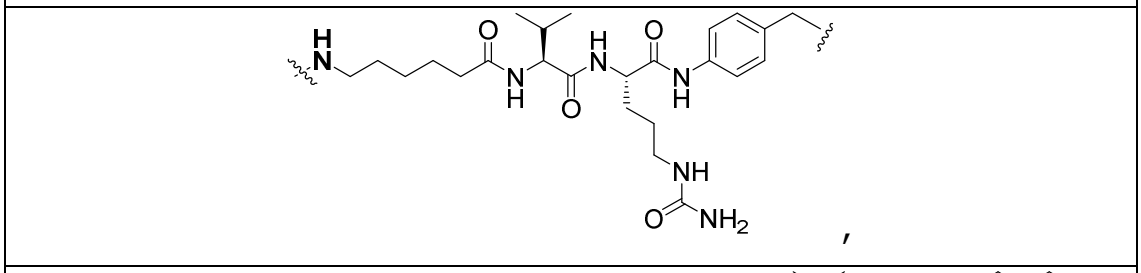




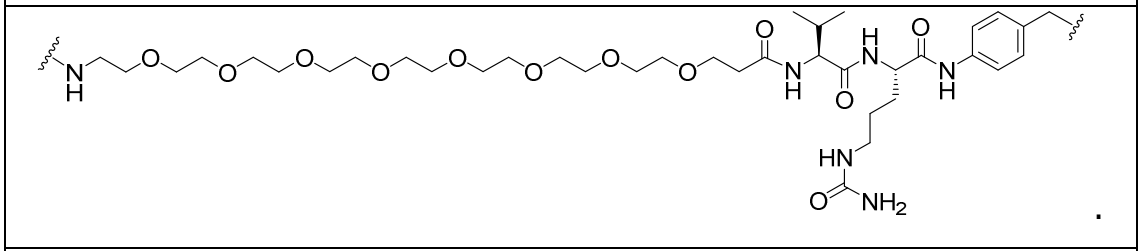




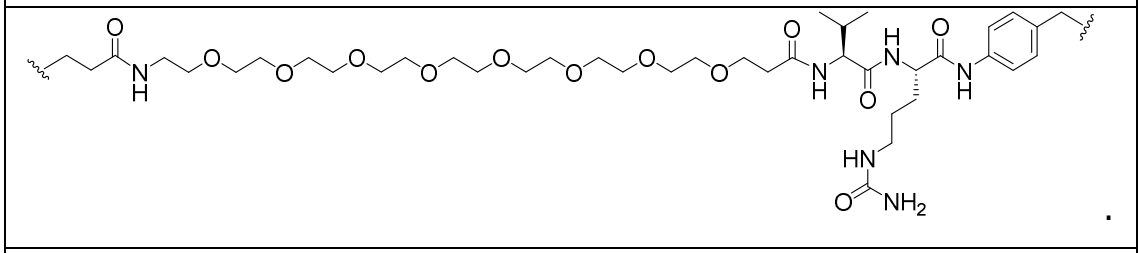
,



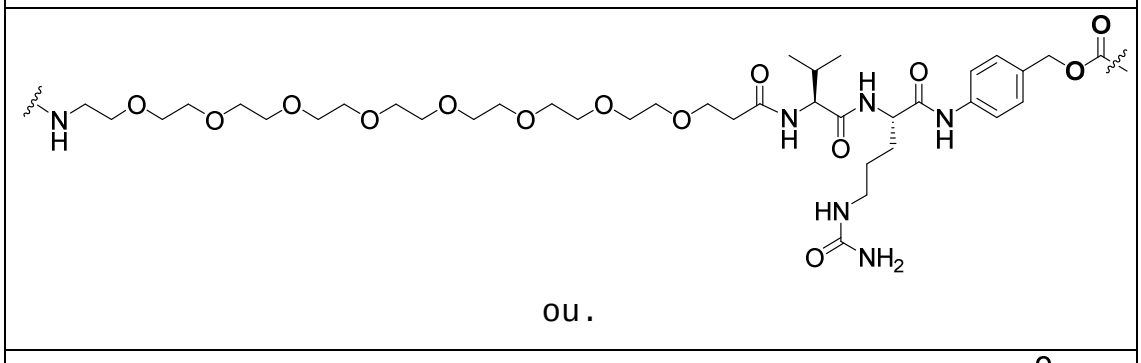
,



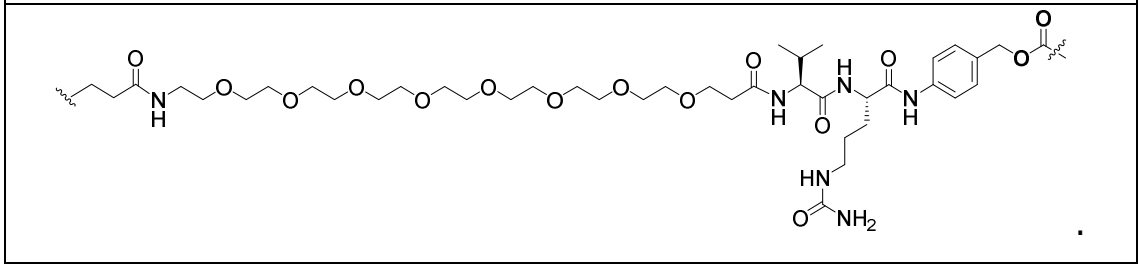
.



.



ou.



.

[0551] Na Fórmula (XV), **BA** - [**L** - **PA**]$_n$, **PA** pode ser ligado a BA com qualquer ligante **L** considerado adequado. Os ligantes são qualquer grupo ou fração que se ligam, conectam ou unem ao anticorpo ou às proteínas de ligação ao antígeno descritos no presente documento com uma fração terapêutica, *por exemplo,* um análogo de rifamicina. Os ligantes adequados podem ser encontrados, por exemplo, em *Antibody-Drug Conjugates and Immunotoxins*; Phillips, G. L., Ed.; Springer Verlag: Nova York, 2013; *Antibody-Drug Conjugates*; Ducry, L., Ed.; Humana Press, 2013; *Antibody-Drug Conjugates*; Wang, J., Shen, W.-C., e Zaro, J. L., Eds.; Springer International Publishing, 2015, cujos conteúdos são incorporados ao presente documento em sua totalidade a título de referência. De modo geral, os ligantes de agente de ligação adequados para os conjugados de anticorpo descritos no presente documento são aqueles que são suficientemente estáveis para explorar a meia-vida circulante do anticorpo e, ao mesmo tempo, com capacidade para liberar sua carga após a internalização mediada por antígeno do conjugado. Os ligantes podem ser cliváveis ou não cliváveis. Os ligantes cliváveis incluem ligantes que são clivados por metabolismo intracelular após a internalização, *por exemplo*, a clivagem por meio de hidrólise, redução ou reação enzimática. Os ligantes não cliváveis incluem ligantes que liberam uma carga fixada por meio de degradação lisossomal do anticorpo após a internalização. Os ligantes adequados incluem, porém sem limitação, ligantes de ácido lábil, ligantes de hidrólise lábil, ligantes enzimaticamente cliváveis, ligantes de redução lábil, ligantes autoimolatórios e ligantes não cliváveis. Os ligantes adequados também incluem, porém sem

limitação, aqueles que são ou compreendem peptídeos, glicuronídeos, succinimida-tioéteres, unidades de polietileno glicol (PEG), hidrazonas, unidades de mal-caproíla, unidades de dipeptídeo, unidades de valina-citrulina e unidades de para-aminobenzila (PAB).

[0552] Qualquer molécula de ligante ou tecnologia de ligante conhecida na técnica pode ser usada criar ou construir um ADC da presente revelação. Em determinadas modalidades, o ligante é um ligante clivável. De acordo com outras modalidades, o ligante é um ligante não clivável. Os ligantes exemplificativos que podem ser usados no contexto da presente revelação incluem, ligantes que compreendem ou consistem em, por exemplo, MC (6-maleimidocaproíla), MP (maleimidopropanoíla), val-cit (valina-citrulina), val-ala (valina-alanina), sítio de dipeptídeo em ligante clivável de protease, ala-phe (alanina-fenilalanina), sítio de dipeptídeo in ligante clivável de protease, PAB (p-aminobenziloxicarbonila), SPP (N-Succinimidil 4-(2-piridiltio) pentanoato), SMCC (N-Succinimidil 4-(N-maleimidometil)ciclo-hexano-1 carboxilato), SIAB (N-Succinimidil (4-iodo-acetila)aminobenzoato) e variantes e combinações dos mesmos. Exemplos adicionais de ligantes que podem ser usados no contexto da presente revelação são fornecidos, por exemplo, no documento nº US 7.754.681 e em Ducry, Bioconjugate Chem., 2010, *21*:5-13, e as referências citadas no presente documento, cujos conteúdos são incorporados a título de referência ao presente documento em suas totalidades.

[0553] Em determinadas modalidades, os ligantes são estáveis em condições fisiológicas. Em determinadas

modalidades, os ligantes são cliváveis, por exemplo, têm a capacidade para liberarem pelo menos a porção de carga na presença de uma enzima ou em uma faixa ou um valor de pH particular. Em algumas modalidades, um ligante pode compreender uma fração clivável por enzima. As frações cliváveis por enzima incluem, porém sem limitação, ligações de peptídeo, ligações de éster, hidrazonas e ligações de dissulfeto. Em algumas modalidades, o ligante pode compreender um ligante clivável por catepsina.

[0554] Em algumas modalidades, o ligante pode compreender um ligante não clivável.

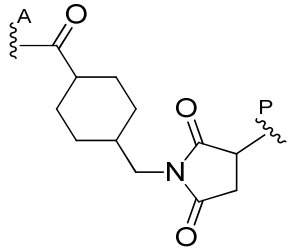
[0555] Os ligantes adequados também incluem, porém sem limitação, aqueles que são quimicamente ligados a dois resíduos de cisteína de um agente de ligação simples, *por exemplo*, anticorpo. Tais ligantes podem servir para imitar as ligações de dissulfeto do anticorpo que são interrompidos como resultado do processo de conjugação.

[0556] Em algumas modalidades, o ligante pode compreender um ou mais aminoácidos. Os aminoácidos adequados incluem L- ou D- α-aminoácidos naturais, não naturais, padrão, não padrão, proteinogênicos e não proteinogênicos. Em algumas modalidades, o ligante pode compreender alanina, valina, glicina, leucina, isoleucina, metionina, triptofano, fenilalanina, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutâmico, lisina, arginina, histidina ou citrulina, um derivado das mesmas, ou combinação das mesmas. Em determinadas modalidades, uma ou mais cadeias laterais dos aminoácidos é ligada a um grupo de cadeia lateral, descrito abaixo. Em algumas modalidades, o ligante pode compreender valina e

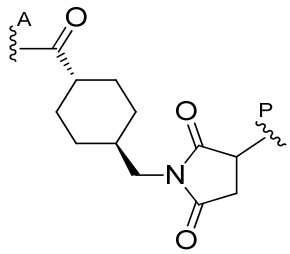
citrulina. Em algumas modalidades, o ligante pode compreender lisina, valina e citrulina. Em algumas modalidades, o ligante pode compreender lisina, valina e alanina. Em algumas modalidades, o ligante pode compreender valina e alanina.

[0557] Em algumas modalidades, o ligante pode compreender um grupo autoimolatório. O grupo autoimolatório pode ser qualquer tal grupo conhecido pelo técnico versado no assunto. Em particular modalidades, o grupo autoimolatório pode ser *p*-aminobenzila (PAB), ou um derivado do mesmo. Os derivados úteis incluem *p*-aminobenziloxicarbonila (PABC). Os técnicos versados no assunto reconhecerão que um grupo autoimolatório tem a capacidade para realizar uma reação química que libera os átomos restantes de um ligante de uma carga.

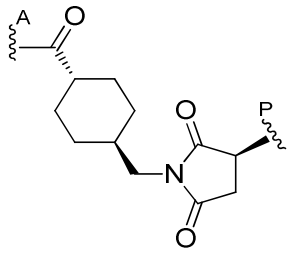
[0558] Em algumas modalidades, o ligante pode ser:



em que  é uma ligação ao anticorpo ou proteína de ligação ao antígeno (por exemplo, por meio de resíduo de lisina) e  é uma ligação à carga. Em algumas modalidades, o ligante pode ser:

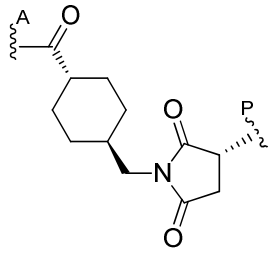


em que  é uma ligação ao anticorpo ou proteína de ligação ao antígeno (por exemplo, por meio de resíduo de lisina) e  é uma ligação à carga. Em determinadas modalidades, o ligante pode ser:



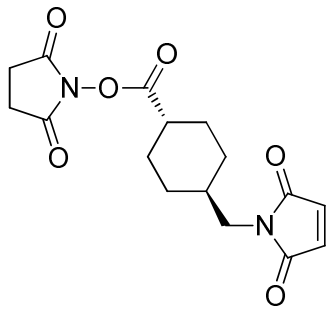
.

[0559] Em determinadas modalidades, o ligante pode ser:



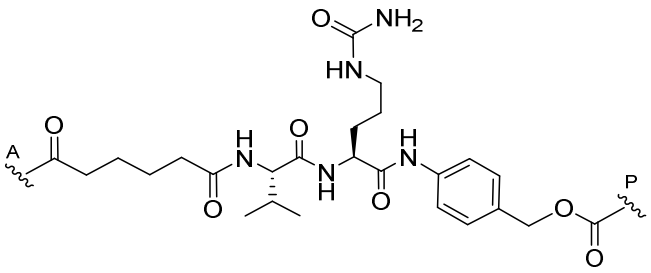
.

[0560] Em algumas modalidades, o ligante pode ser derivado de maleimidilmetil-4-trans-ciclo-hexanocarboxissuccinato:

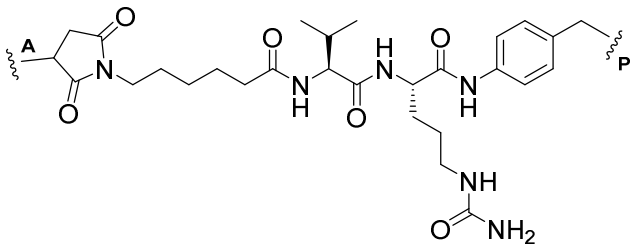


.

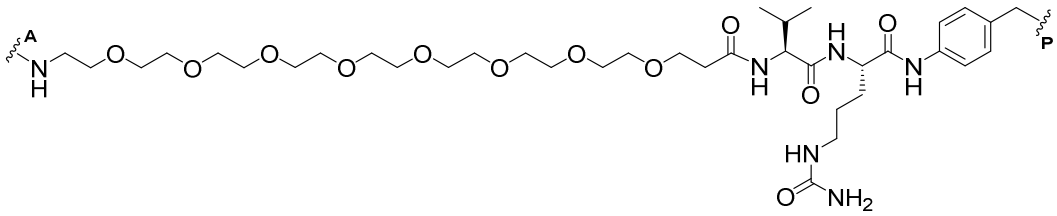
[0561] Em algumas modalidades, o ligante pode ser:



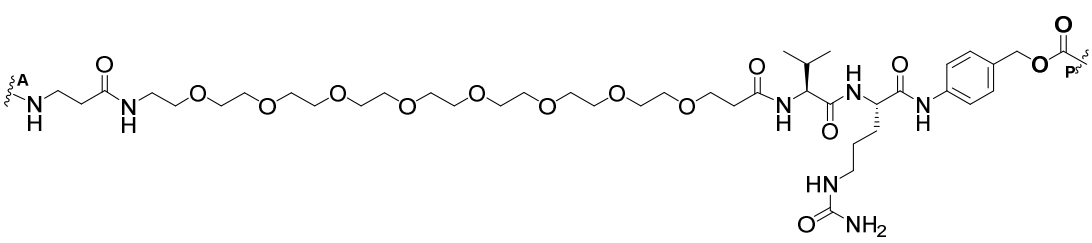
,



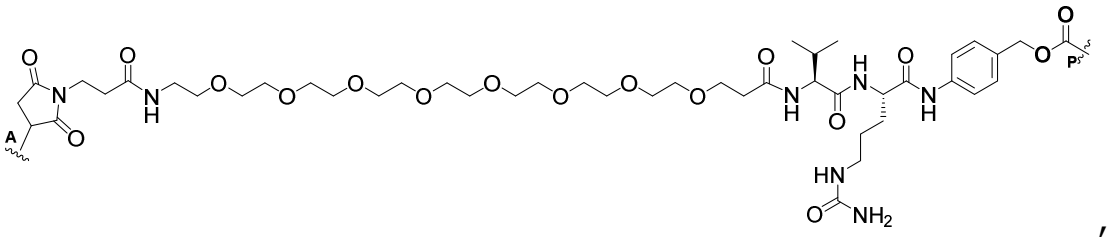
,



,

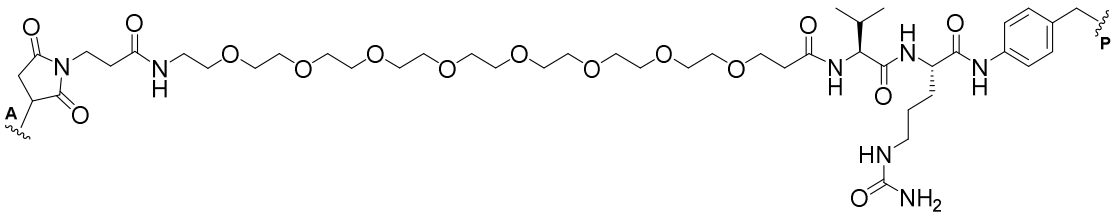


,

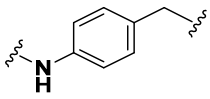


,

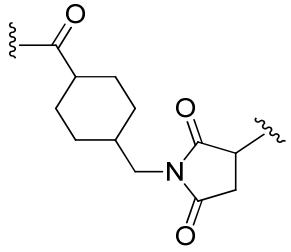
ou



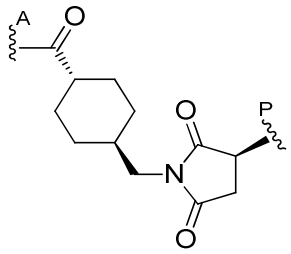
em que  é uma ligação ao anticorpo ou proteína de ligação ao antígeno (por exemplo, por meio de um resíduo de lisina ou serina) e  é uma ligação à carga.

[0562] Em algumas modalidades, L pode ser um ligante clivável. Em algumas modalidades, L pode ser um ligante não clivável. Em algumas modalidades, L pode compreender um dipeptídeo. Em algumas modalidades, L pode compreender uma fração  .

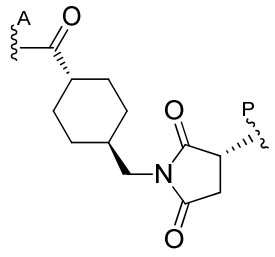
[0563] Em algumas modalidades, L pode compreender uma fração que tem a seguinte estrutura:

 .

[0564] Em algumas modalidades, L pode compreender uma fração que tem a seguinte estrutura:

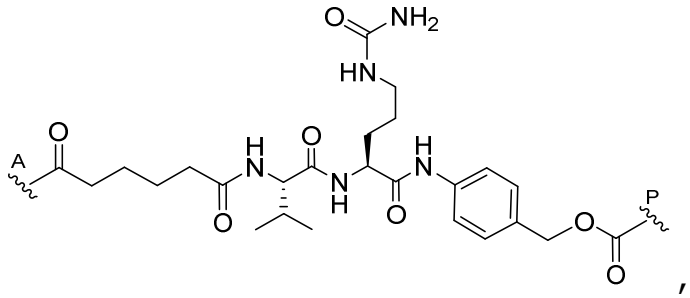
 .

[0565] Em algumas modalidades, L pode compreender uma fração que tem a seguinte estrutura:

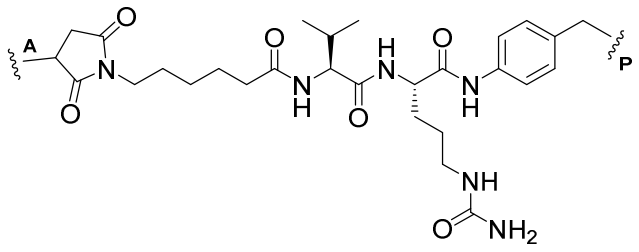


.

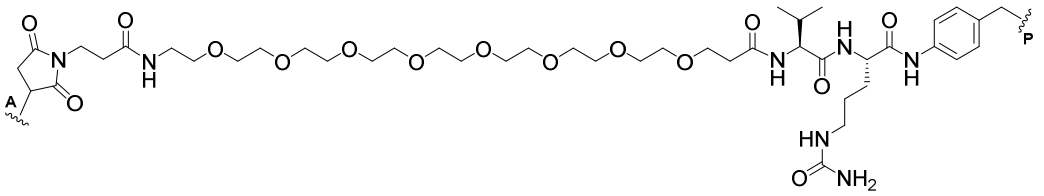
[0566] Em algumas modalidades, L pode compreender uma fração que tem uma estrutura selecionada a partir de:



,

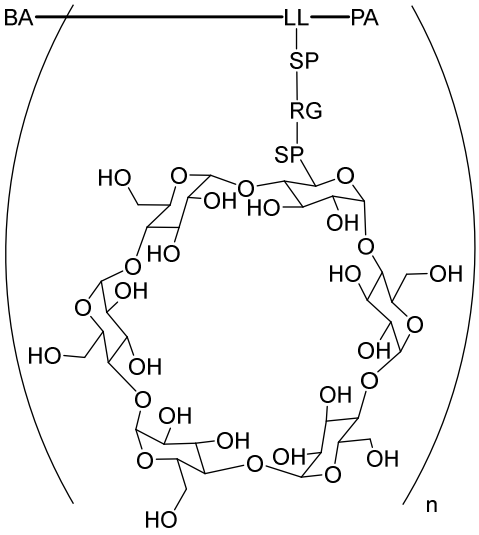


ou



.

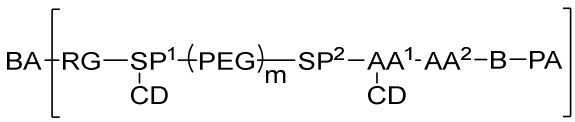
[0567] Em determinadas modalidades, o ligante pode compreender um grupo ciclodextrina. Em determinadas modalidades, o ligante fornece um ADC de acordo com a Fórmula (XVa):



(**XVa**).

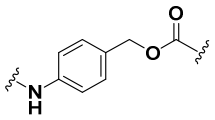
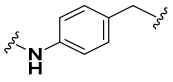
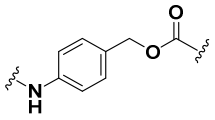
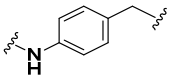
[0568] Na Fórmula (**XVa**), **BA** é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, **LL** é um ligante trivalente, **RG** é um resíduo de ligante reativo, **SP** é, independentemente em cada exemplo, ausente ou um grupo espaçador, subscrito **n** é um número inteiro de 1 a 30; e **PA** é uma carga. Em determinadas modalidades, **n** é de 1 a 4. Em determinadas modalidades, **n** é 4. Em determinadas modalidades, **n** é 2. Em determinadas modalidades, **n** é 1. Em determinadas modalidades, **n** é 3.

[0569] Em determinadas modalidades, o ligante pode compreender um grupo ciclodextrina. Em determinadas modalidades, o ligante fornece um ADC de acordo com a Fórmula (XVb):



(**XVb**).

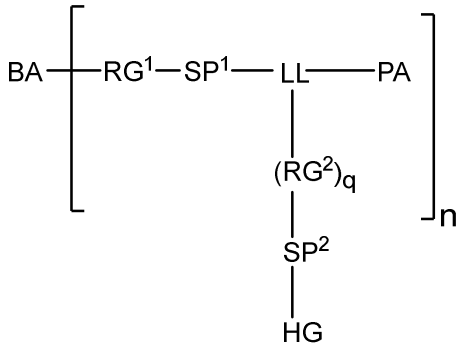
[0570] Na Fórmula (**XVb**), **BA** é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo; **RG** é um resíduo de grupo reativo; **SP¹** e **SP²** são, cada um, independentemente em cada exemplo, ausentes ou um resíduo de grupo espaçador, e em que

SP[1] pode compreender um ligante trivalente; **AA**[1] é um ligante trivalente que compreende um resíduo de aminoácido; **AA**[2] é um resíduo de dipeptídeo; **PEG** pode compreender entre 1 e 30 resíduos de polietileno glicol; **B** está ausente,  ou  , em que o  indica o átomo através do qual o **B** é ligado aos grupos adjacentes na fórmula, **CD** é, independentemente em cada exemplo, ausente ou um resíduo de ciclodextrina, em que pelo menos uma **CD** está presente, o subscrito **n** é um número inteiro de 1 a 30; subscrito **m** é um número inteiro de 0 a 5; e **PA** é uma fração de carga. Nesses exemplos, o subscrito **m** é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5. Em alguns exemplos, o subscrito **m** é 0. Em alguns exemplos, o subscrito **m** é 1. Em alguns exemplos, o subscrito **m** é 2. Em alguns exemplos, o subscrito **m** é 3. Em alguns exemplos, o subscrito **m** é 4. Em alguns exemplos, o subscrito **m** é 5. Em alguns exemplos, B está ausente. Em alguns exemplos, B é  . Em alguns exemplos, B é  . Em alguns exemplos, qualquer um dentre **AA**[1] ou **AA**[2] pode compreender, independentemente em cada exemplo, um aminoácido selecionado a partir de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptofano, fenilalanina, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutâmico, lisina, arginina, histidina, ou citrulina, um derivado das mesmas e combinações dos mesmos. Em determinadas modalidades, **AA**[1] é um aminoácido selecionado a

partir de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptofano, fenilalanina, prolina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutâmico, lisina, arginina, histidina, ou citrulina, um derivado das mesmas e combinações dos mesmos. Em determinadas modalidades, **AA^1** é lisina. Em determinadas modalidades, **AA^1** é lisina ou um derivado de lisina. Em determinadas modalidades, o **AA^2** é valina-citrulina. Em algumas modalidades, o **AA^2** é citrulina-valina. Em algumas modalidades, o **AA^2** é valina-alanina. Em algumas modalidades, o **AA^2** é alanina-valina. Em algumas modalidades, o **AA^2** é valina-glicina. Em algumas modalidades, o **AA^2** é glicina-valina. Em algumas modalidades, o **AA^1-AA^2** é glutamina-valina-citrulina. Em algumas modalidades, o **AA^1-AA^2** é glutamina-valina-citrulina. Em algumas modalidades, o **AA^1-AA^2** é lisina-valina-alanina. Em algumas modalidades, o **AA^1-AA^2** é lisina-valina-citrulina. Em algumas modalidades, o **AA^1-AA^2** é glutamina-valina-citrulina. Em determinadas modalidades, a lisina é L-lisina. Em determinadas modalidades, a lisina é D-lisina. Em alguns exemplos, **SP^1** é, independentemente em cada exemplo, selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquileno, -NH-, -C(O)-, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$ e combinações dos mesmos, em que o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 4, o subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8 e o subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8. Em alguns exemplos, **SP^2** é, independentemente em cada exemplo, selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquileno, -NH-, -C(O)-, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$ e combinações dos

mesmos, em que o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 4, o subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8 e o subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8.

[0571] Em determinadas modalidades, o ligante pode compreender um grupo hidrofílico terminal (**HG**). Em determinadas modalidades, o ligante pode compreender um grupo taurina. Em determinadas modalidades, o ligante pode compreender um grupo ácido sulfônico terminal. Em determinadas modalidades, o ligante fornece um ADC de acordo com a Fórmula (**XVI**):

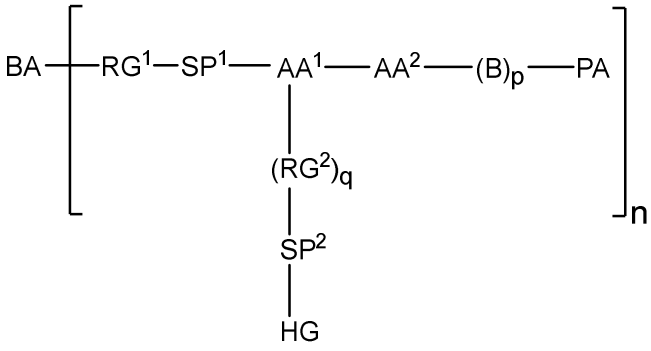


(**XVI**)

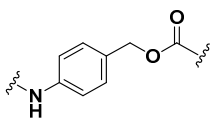
em que, na Fórmula (**XVI**), **BA** é um agente de ligação; **LL** é um ligante trivalente; **RG¹** e **RG²** são resíduos de grupo reativo; **SP¹** e **SP²** são independentemente, em cada exemplo, ausentes ou um resíduo de grupo espaçador; **HG** é um resíduo hidrofílico; **PA** é um resíduo de carga; o subscrito **n** é um número inteiro de 1 a 30; e o subscrito **q** é 0 ou 1. Em alguns exemplos, mais que um ligante trivalente **LL** pode estar presente. Em alguns exemplos, **n** é um número inteiro de 1 a 4. Em alguns exemplos, **n** é 1. Em alguns exemplos, **n** é 2. Em alguns exemplos, **n** é 3. Em alguns exemplos, **n** é 4. Em alguns exemplos, **HG** é um grupo hidrofílico terminal. Em alguns exemplos, **HG** pode compreender um grupo ácido sulfônico terminal ou um sal do mesmo. Em outros exemplos, **HG** pode

compreender mais que um grupo ácido sulfônico terminal ou sais do mesmo. Em alguns exemplos, **HG** pode compreender um grupo ácido fosfórico terminal ou um sal do mesmo. Em outros exemplos, **HG** pode compreender mais que um grupo ácido fosfórico terminal ou sais dos mesmos. Em alguns exemplos, **HG** pode compreender um grupo amina terciária terminal ou um sal do mesmo. Em outros exemplos, **HG** pode compreender mais que um grupo amina terciária terminal ou sais do mesmo. Em alguns exemplos, **HG** pode compreender um poliol terminal (por exemplo, glicose, maltose) ou um derivado do mesmo. Em outros exemplos, **HG** pode compreender mais que um poliol terminal (por exemplo, glicose, maltose) ou derivado do mesmo.

[0572] Em outro exemplo, o composto da Fórmula (**XVI**) é de acordo com a Fórmula (**XVII**):



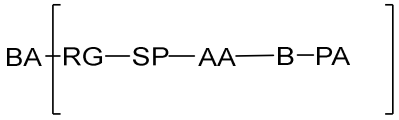
(**XVII**).

[0573] Na Fórmula (XVII), **BA**, **RG¹**, **SP¹**, **RG²**, **SP²** e **HG** são, como definido acima, **AA¹** é um ligante trivalente que compreende um resíduo de aminoácido; **AA²** é um resíduo de dipeptídeo; e **B** é  , em que o  indica o átomo através do qual o **B** é ligado aos grupos adjacentes na fórmula; o subscrito **p** é 0 ou 1; e o subscrito **q** é 0 ou 1. Em alguns exemplos, o subscrito **p** é 0 e o subscrito **q** é 0.

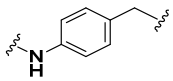
Em alguns exemplos, o subscrito **p** é 1; e o subscrito **q** é 0. Em alguns exemplos, o subscrito **p** é 0; e o subscrito **q** é 1. Em alguns exemplos, o subscrito **p** é 1; e o subscrito **q** é 1. Em alguns exemplos, **SP¹** pode compreender de 0-5 resíduos de polietileno glicol (**PEG**). Em alguns exemplos, **SP²** pode compreender de 0-5 resíduos de **PEG**. Em alguns exemplos, **SP¹** é, independentemente em cada exemplo, selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquileno, -NH-, -C(O)-, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$ e combinações dos mesmos, em que o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 4, o subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8 e o subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8. Em alguns exemplos, **SP²** é, independentemente em cada exemplo, selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquileno, -NH-, -C(O)-, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$ e combinações dos mesmos, em que o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 4, o subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8 e o subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8. Em alguns exemplos, qualquer um dentre **AA¹** ou **AA²** pode compreender, independentemente em cada exemplo, um aminoácido selecionado a partir de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptofano, fenilalanina, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutâmico, lisina, arginina, histidina, ou citrulina, um derivado das mesmas e combinações dos mesmos. Em determinadas modalidades, **AA¹** é um aminoácido selecionado a partir de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptofano, fenilalanina, prolina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido

aspártico, ácido glutâmico, lisina, arginina, histidina, ou citrulina, um derivado das mesmas e combinações dos mesmos. Em determinadas modalidades, **AA¹** é lisina. Em determinadas modalidades, **AA¹** é lisina ou um derivado de lisina. Em determinadas modalidades, **AA¹** é ácido glutâmico. Em determinadas modalidades, o **AA²** é valina-citrulina. Em algumas modalidades, o **AA²** é citrulina-valina. Em algumas modalidades, o **AA²** é valina-alanina. Em algumas modalidades, o **AA²** é alanina-valina. Em algumas modalidades, o **AA²** é valina-glicina. Em algumas modalidades, o **AA²** é glicina-valina. Em algumas modalidades, o **AA¹-AA²** é glutamina-valina-citrulina. Em algumas modalidades, o **AA¹-AA²** é lisina-valina-citrulina. Em algumas modalidades, o **AA¹-AA²** é lisina-valina-alanina. Em algumas modalidades, o **AA¹-AA²** é glutamina-valina-alanina. Em determinadas modalidades, a lisina é L-lisina. Em determinadas modalidades, a lisina é D-lisina.

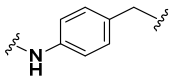
[0574] Em determinadas modalidades, o ligante fornece um ADC de acordo com a Fórmula (XVIII):



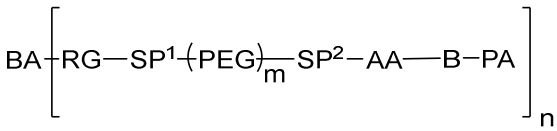
(**XVIII**).

[0575] Na Fórmula (**XVIII**), **BA** é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo; **RG** é um resíduo de grupo reativo, por exemplo, um resíduo de maleimida ou um resíduo de succinimida; **SP** está ausente ou um resíduo de grupo espaçador; **AA** é um resíduo de dipeptídeo, por exemplo, um ligante de valina-citrulina; **B** está ausente ou 

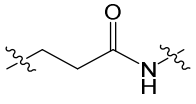
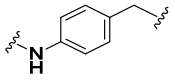
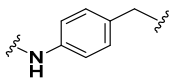
, em que o  indica o átomo através do qual o **B** é ligado

aos grupos adjacentes na fórmula, em que o subscrito **n** é um número inteiro de 1 a 30; e **PA** é uma fração de carga, por exemplo, um análogo de rifamicina. Em alguns exemplos, B está ausente. Em alguns exemplos, B é  . Em alguns exemplos, **AA** pode compreender, independentemente em cada exemplo, um aminoácido selecionado a partir de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptofano, fenilalanina, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutâmico, lisina, arginina, histidina, ou citrulina, um derivado das mesmas e combinações dos mesmos. Em determinadas modalidades, o **AA** é valina-citrulina. Em algumas modalidades, o **AA** é citrulina-valina. Em algumas modalidades, o **AA** é valina-alanina. Em algumas modalidades, o **AA** é alanina-valina. Em algumas modalidades, o **AA** é valina-glicina. Em algumas modalidades, o **AA** é glicina-valina. Em alguns exemplos, **SP** é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, -NH-, -C(O)-, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$, $-(CH)_u-C(O)-NH-$, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$, $-(CH)_u-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-O)_e-(CH)_u-C(O)-NH-$, $-(CH)_2-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-O)_8-(CH)_2-C(O)-NH-$ e combinações dos mesmos, em que, independentemente em cada ocorrência, o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 20, subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8, e o subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8.

[0576] Em determinadas modalidades, o ligante pode compreender um grupo ciclodextrina. Em determinadas modalidades, o ligante fornece um ADC de acordo com a Fórmula (XIX):

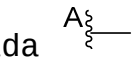


(**XIX**)

[0577] Na Fórmula (**XIX**), **BA** é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo; **RG** é um resíduo de grupo reativo, por exemplo, um resíduo de maleimida ou um resíduo de succinimida; **SP¹** e **SP²** são, cada um, independentemente em cada exemplo, ausentes ou um resíduo de grupo espaçador, por exemplo,  ; **AA** é um resíduo de dipeptídeo, por exemplo, um ligante de valina-citrulina; **PEG** é uma cadeia de polietileno glicol que compreende entre 1 e 30 resíduos de polietileno glicol; **B** está ausente ou  , em que o  indica o átomo através do qual o **B** é ligado aos grupos adjacentes na fórmula, em que o subscrito **n** é um número inteiro de 1 a 30; o subscrito **m** é um número inteiro de 0 a 20; o subscrito **p** é 0 ou 1; e **PA** é uma fração de carga, por exemplo, um análogo de rifamicina. Nesses exemplos, o subscrito **m** é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20. Em alguns exemplos, o subscrito **m** é 0. Em alguns exemplos, o subscrito **m** é 1. Em alguns exemplos, o subscrito **m** é 2. Em alguns exemplos, o subscrito **m** é 5. Em alguns exemplos, o subscrito **m** é 8. Em alguns exemplos, o subscrito **m** é 10. Em alguns exemplos, B está ausente. Em alguns exemplos, B é  . Em alguns exemplos, **AA** pode compreender, independentemente em cada

exemplo, um aminoácido selecionado a partir de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptofano, fenilalanina, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutâmico, lisina, arginina, histidina, ou citrulina, um derivado das mesmas e combinações dos mesmos. Em determinadas modalidades, o **AA** é valina-citrulina. Em algumas modalidades, o **AA** é citrulina-valina. Em algumas modalidades, o **AA** é valina-alanina. Em algumas modalidades, o **AA** é alanina-valina. Em algumas modalidades, o **AA** é valina-glicina. Em algumas modalidades, o **AA** é glicina-valina. Em alguns exemplos, $\mathbf{SP^1}$ é, independentemente em cada exemplo, selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, -NH-, -C(O)-, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$, $-(CH)_u-C(O)-NH-$, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$ e combinações dos mesmos, em que o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 4, subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8 e o subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8. Em alguns exemplos, $\mathbf{SP^2}$ é, independentemente em cada exemplo, selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquileno, -NH-, -C(O)-, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$, $-(CH)_u-C(O)-NH-$, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$ e combinações dos mesmos, em que o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 4, o subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8 e o subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8.

[0578] Também é incluído nesses exemplos, um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, forma estereoisomérica do mesmo, um regioisômero do mesmo ou mistura de

regioisômeros dos mesmos, em que cada  é uma ligação ao agente de ligação; e cada  é uma ligação à carga.

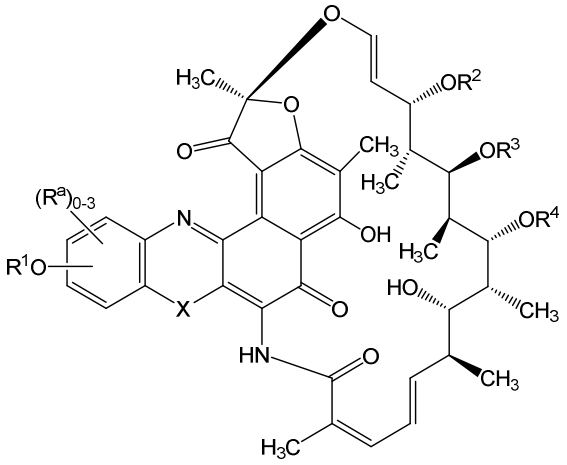
[0579] Em algumas modalidades, os conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem cargas de análogo de rifamicina ligante compreendem sais, por exemplo, sais de amônio, que têm um ou mais contraíons. Qualquer contraíon farmaceuticamente aceitável pode ser adequado. Por exemplo, em uma modalidade da revelação, um contraíon adequado pode ser um ânion selecionado a partir de F^-, Cl^-, Br^-, I^-, OH^-, $^-BF_4$, $CF_3SO_3^-$, sulfato monobásico, sulfato dibásico, fosfato monobásico, fosfato dibásico ou fosfato tribásico, NO_3^-, PF_6^-, NO_2^-, carboxilato, $C_eF_fSO_3^-$, (em que e=2-10 e f=2e+1), acetato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, besilato, bicarbonato, bitartarato, cansilato, carbonato, citrato, decanoato, edetato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolialarsanilato, hexanoato, hidrabamina, hidroxinaftoato, istionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, mucato, napsilato, octanoato, oleato, pamoato, pantotenato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tartarato, teoclato, tosilato ou trietio-iodeto.

[0580] Os conjugados de anticorpo e fármaco descritos no presente documento podem ser preparados usando condições de conjugação conhecidas por aqueles de habilidade comum na técnica, (consultar, *por exemplo*, Doronina *et al. Nature Biotechnology* 2003, 21, 7, 778, que é incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade). Em

algumas modalidades, um ADC é preparado colocando um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo em contato com um composto que compreende o ligante e a carga desejadas, em que o dito ligante possui uma fração que é reativa com o anticorpo ou proteína de ligação ao antígeno, *por exemplo,* no resíduo desejado do anticorpo ou proteína de ligação ao antígeno. As condições exemplificativas são descritas nos Exemplos abaixo.

[0581] Em alguns aspectos, as cargas **PA** são análogos de rifamicina, como descrito em qualquer uma das modalidades acima dos compostos que têm uma estrutura de acordo com as fórmulas (A), (B), (I), (I’), (II), (II’), (III), (III’), (IV), (IV’), (V), (V’), como fornecido no presente documento.

[0582] Em um aspecto, a carga **PA** é um análogo de rifamicina que tem a estrutura da Fórmula (XX):



(XX)

em que:

X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de uma ligação; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático; um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático; um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático; um hidrocarboneto C_6-C_{20} de arila; um hidrocarboneto C_1-C_{20} de

heteroarila e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F; -Cl; -Br; -I; -OH, -OR*; -NO; -NO_2; -NO_3; -O-NO; -N_3; -NH_2; -NHR*; -$N(R^*)_2$; -$N(R^*)_3^+$; -N(R*)-OH; -O-$N(R^*)_2$; -N(R*)-O-R*; -CN; -NC; -(C=O)-R*; -CHO; -CO_2H; -CO_2R^*; -(C=O)-S-R*; -O-(C=O)-H; -O-(C=O)-R*; -S-(C=O)-R*; -(C=O)-NH_2; -(C=O)-$N(R^*)_2$; -(C=O)-$NHNH_2$; -O-(C=O)-$NHNH_2$; -(C=S)-NH_2; -(C=S)-$N(R^*)_2$; -N(R*)-CHO; -N(R*)-(C=O)-R*; -SCN; -NCS; -NSO; -SSR*; -SO_2R^*; -SO_2-$N(R^*)_2$; -S(=O)-OR*; -S(=O)-R*; -$Si(R^*)_3$; -CF_3; -O-CF_3 e combinações dos mesmos;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} de cadeia linear, ramificada ou alifático cíclico, ou -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

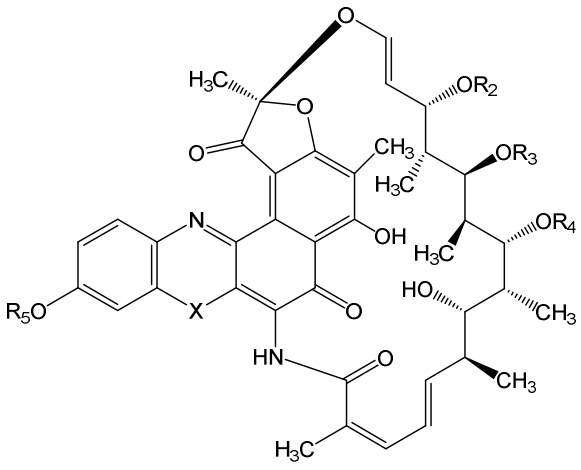
R_a é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, -F; -Cl; -Br; -I; -OH; OR*; -NH_2; -NHR*; -$N(R^*)_2$; -$N(R^*)_3^+$; -(C=O)-R*; -CHO; -CO_2H; -CO_2R^* e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a e R_b são opcionalmente substituídos com um ou mais dentre -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -OR*;

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático; um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático; um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático; um hidrocarboneto C_6-C_{20} de arila; um hidrocarboneto C_1-C_{20} de heteroarila e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos,

em que o grupo R_1 é ligado ao ligante.

[0583] Deve-se entender que o grupo R_1 é uma ligação (isto é, R_1 está ausente), ou um grupo bivalente, isto é, um

[0584] Em outro aspecto, a carga **PA** é um análogo de rifamicina que tem a estrutura da Fórmula (XXI):

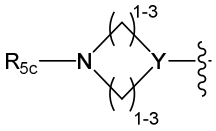
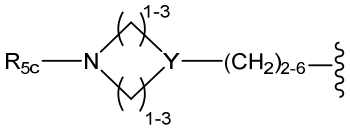


(XXI)

em que:

X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;

R_5 é selecionado a partir de uma ligação; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

 ; ou  ; em que **Y** é C ou N;

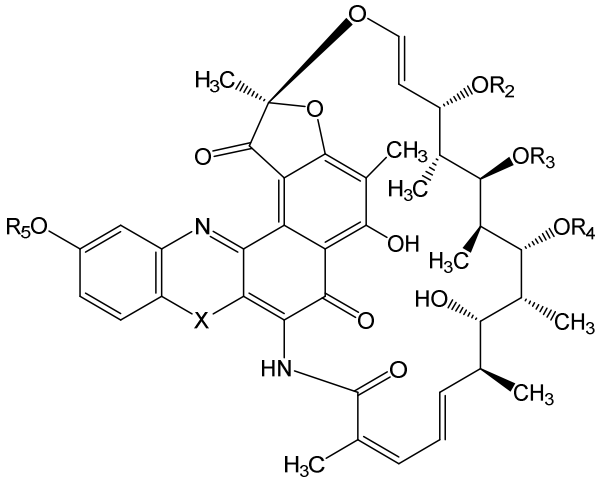
R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} de cadeia linear, ramificado ou alifático cíclico, ou -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e

R_{5c} é uma ligação ou um hidrocarboneto C_1-C_8 alifático;

em que o grupo R_5 é ligado ao ligante.

[0585] Em outro aspecto, a carga **PA** é um análogo de

rifamicina que tem a estrutura da Fórmula (XXI'):

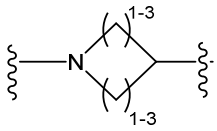
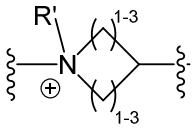
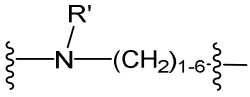
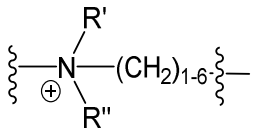


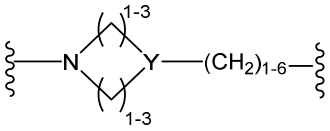
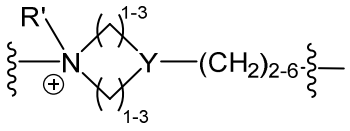
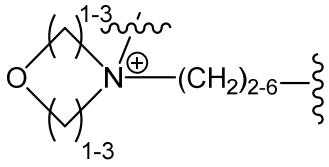
(XXI')

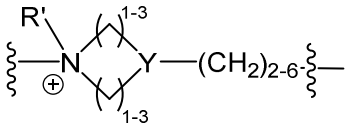
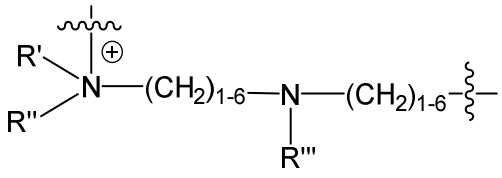
em que:

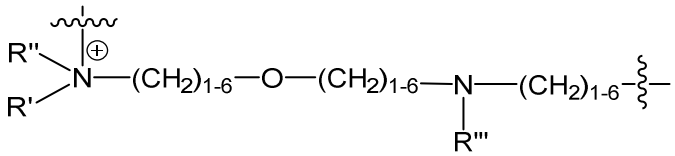
X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;

R_5 é selecionado a partir de uma ligação; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

de  ;  ;  ;  ;

 ;  ;  ;

 ;  , e

 ; ; em que **Y** é C ou N;

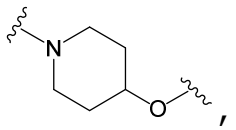
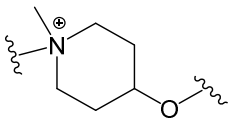
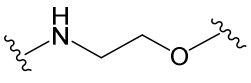
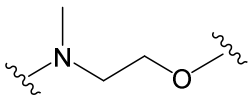
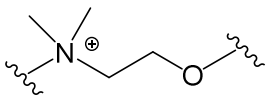
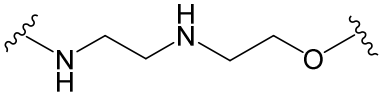
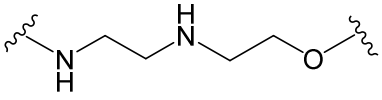
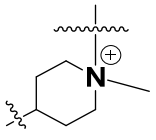
R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir

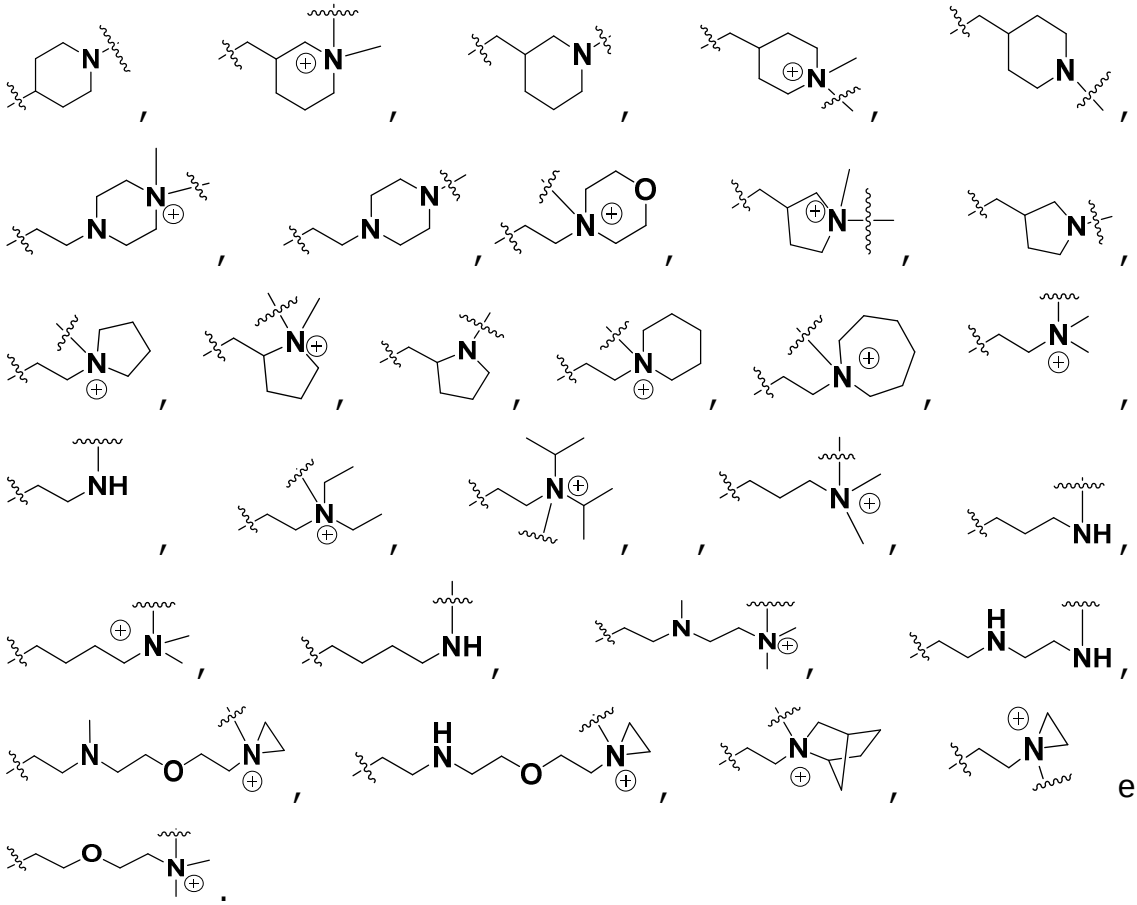
de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} de cadeia linear, ramificado ou alifático cíclico, ou -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S,

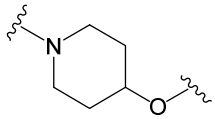
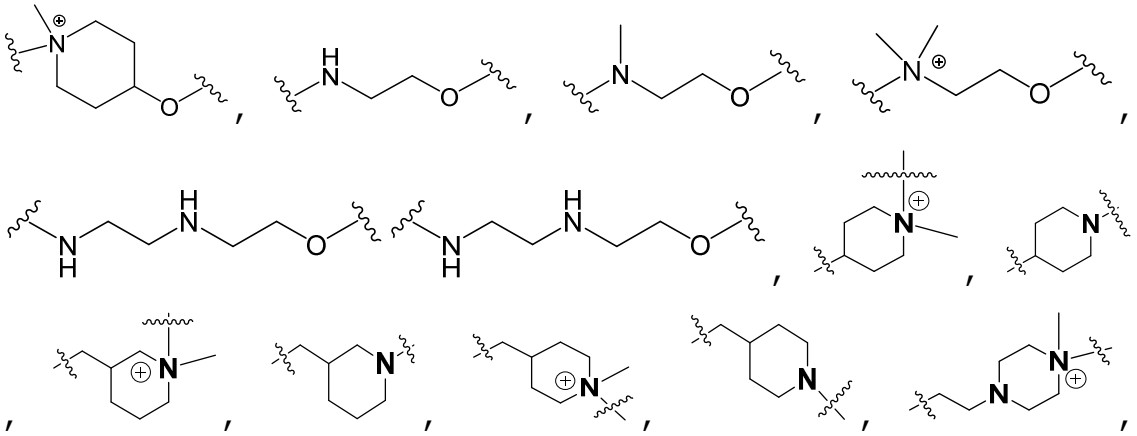
em que o grupo R_5 é ligado ao ligante.

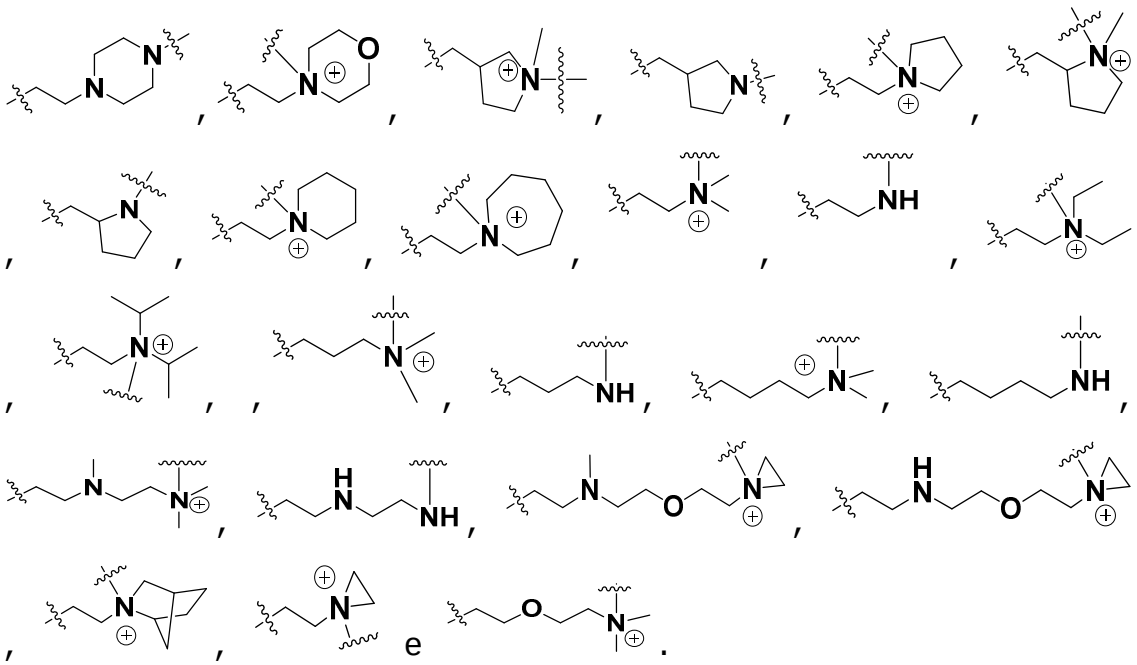
[0586] Deve-se entender que o grupo R_5 é uma ligação (isto é, R_5 está ausente), ou um grupo bivalente, isto é, R_5 com capacidade para se ligar ao -O- de rifamicina bem como ao ligante.

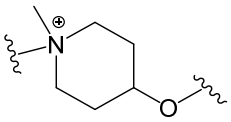
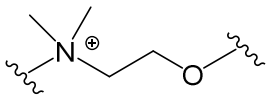
[0587] Em algumas ou quaisquer modalidades das Fórmulas (A), (B), (I) a (XVI) e (I') a (XVI'), R_a é hidrogênio e/ou R_b é hidrogênio. Em algumas ou quaisquer modalidades das Fórmulas (A), (I) a (XVI), e (I') a (XVI') R_a é -OH. Em algumas ou quaisquer modalidades das Fórmulas (A), (I) a (XVI) e (I') a (XVI'), R_2 é metila, etila, propila ou isopropila. Em uma modalidade, R_2 é metila. Em algumas ou quaisquer modalidades das Fórmulas (A), (I) a (XVI) e (I') a (XVI'), R_3 é CH_3-(C=O)- (grupo acetila), CH_3CH_2-(C=O)- $CH_3CH_2CH_2$-(C=O)- ou $(CH_3)_2CH$-(C=O)-. Em uma modalidade, R_3 é acetila. Em algumas ou quaisquer modalidades das Fórmulas (A), (I) a (XVI) e (I') a (XVI'), R_4 é hidrogênio.

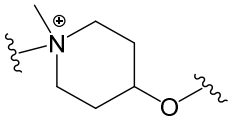
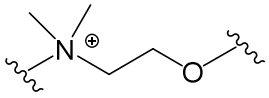
[0588] Em algumas modalidades da Fórmula (XX) ou (XX'), -OR_1 é -O- (isto é, R_1 está ausente),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



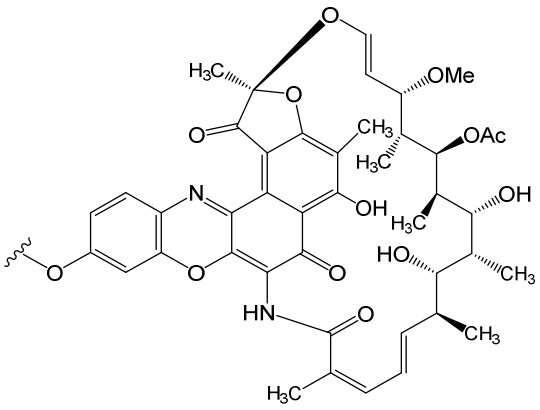
[0589] Em algumas modalidades da Fórmula (XXI) ou (XXI'), -OR$_5$ é -O- (isto é, R$_5$ está ausente),  ,  .



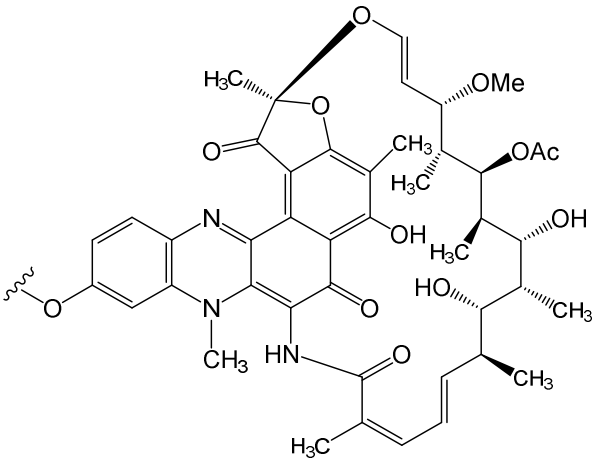
[0590] Em algumas ou quaisquer modalidades da Fórmula (XX), X é -O-, e $-OR_1$ compreende a amina terciária. Em algumas tais modalidades, $-OR_1$ é  ou  .

[0591] Em algumas ou quaisquer modalidades da Fórmula (XXI) ou (XXI’), X é O, e $-OR_5$ compreende a amina terciária. Em algumas tais modalidades, $-OR_5$ é  ou  .

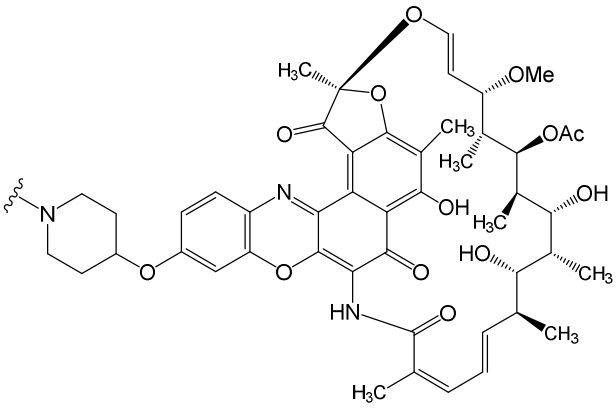
[0592] Em algumas modalidades, um composto das Fórmulas (XX),(XXI), (XX') ou (XXI’) é selecionado a partir do grupo que consiste em:



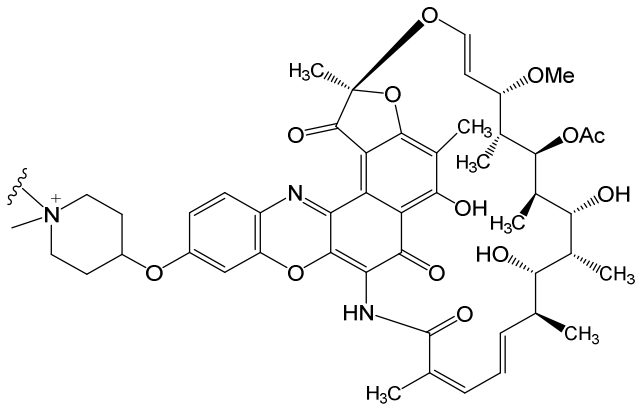
,



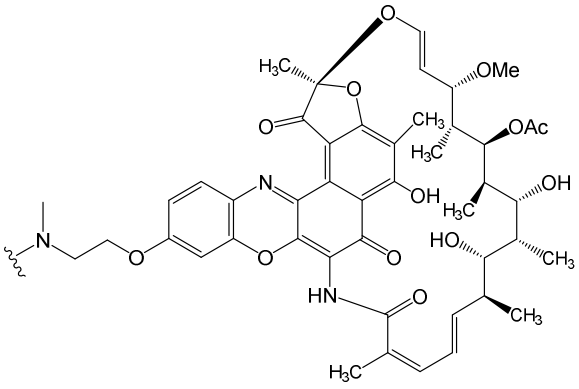
,



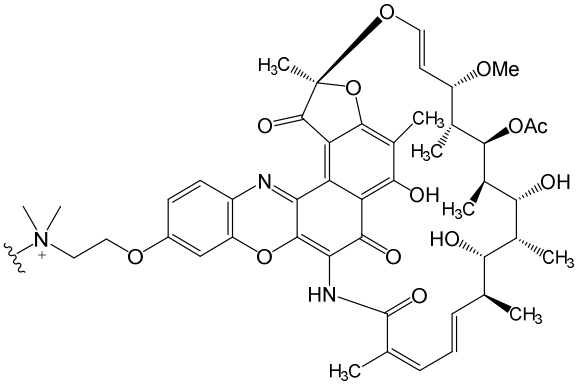
,



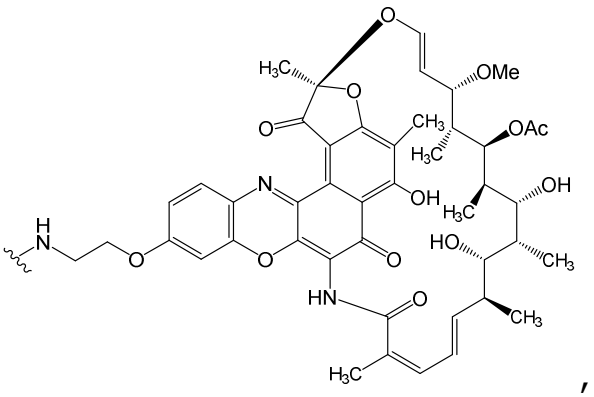
,



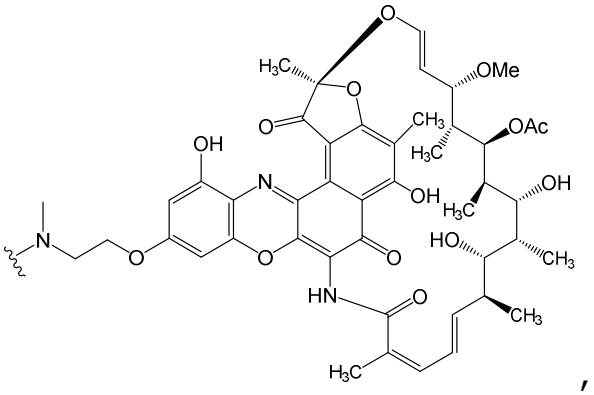
,



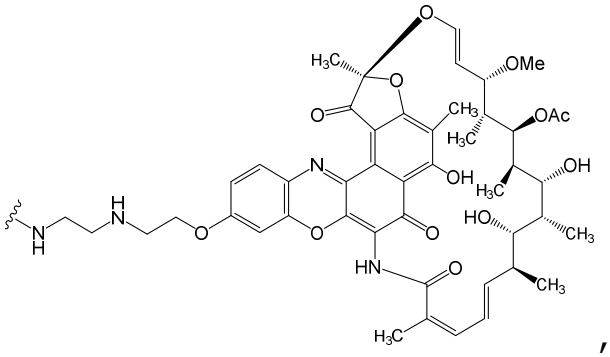
,



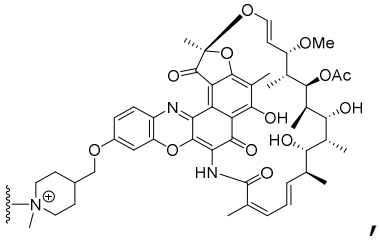
,



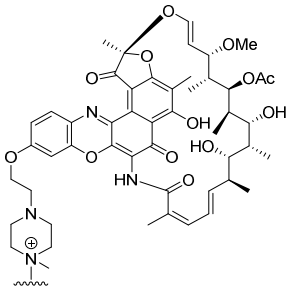
,



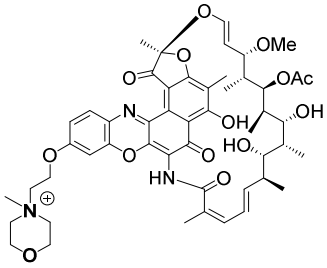
,



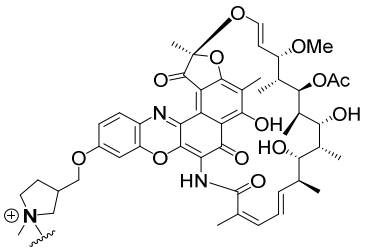
,



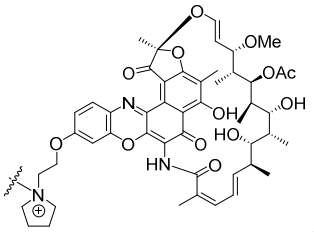
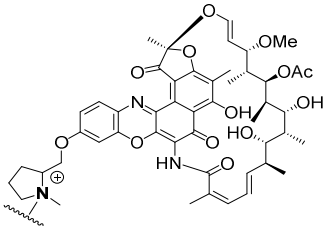
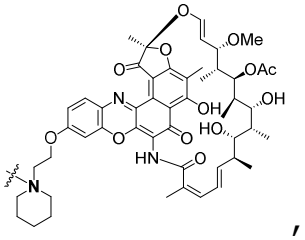
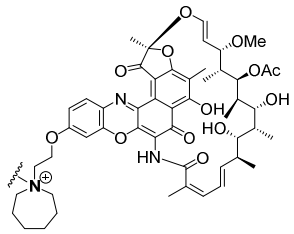
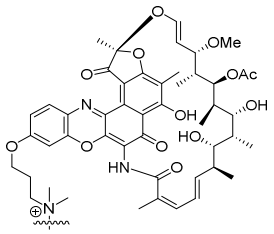
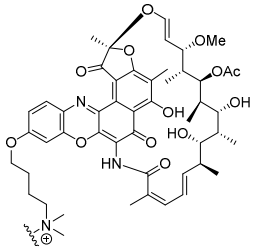
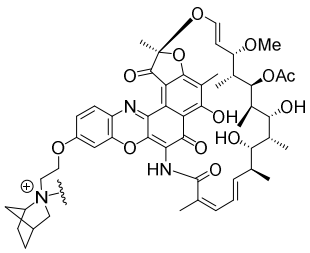
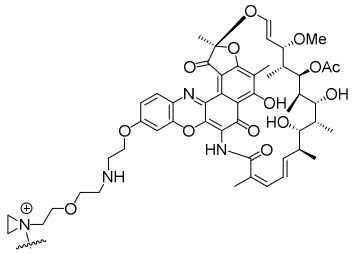
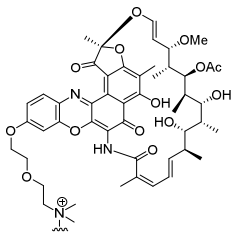
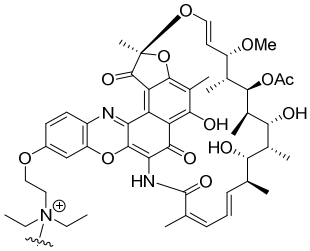
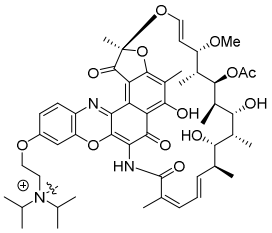
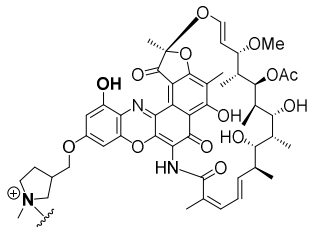
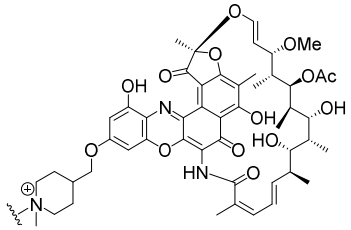
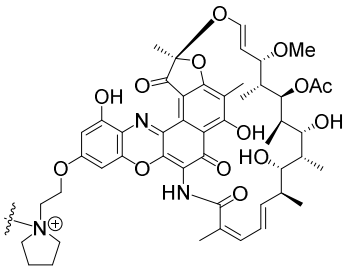
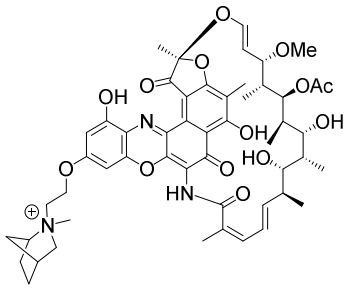
,

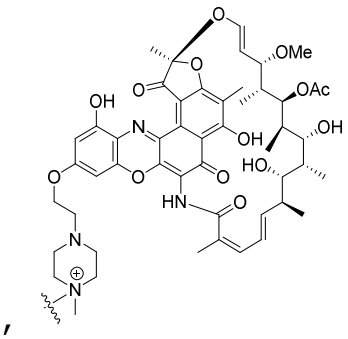
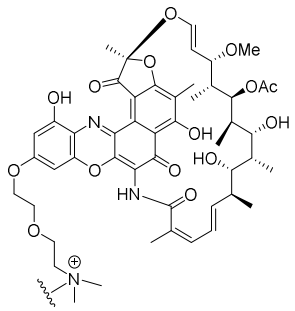
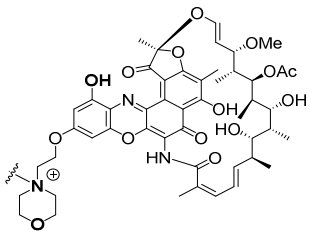
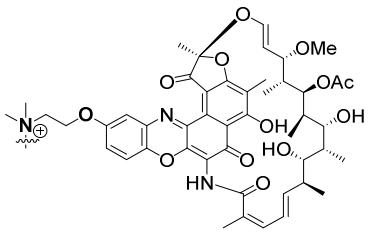


,



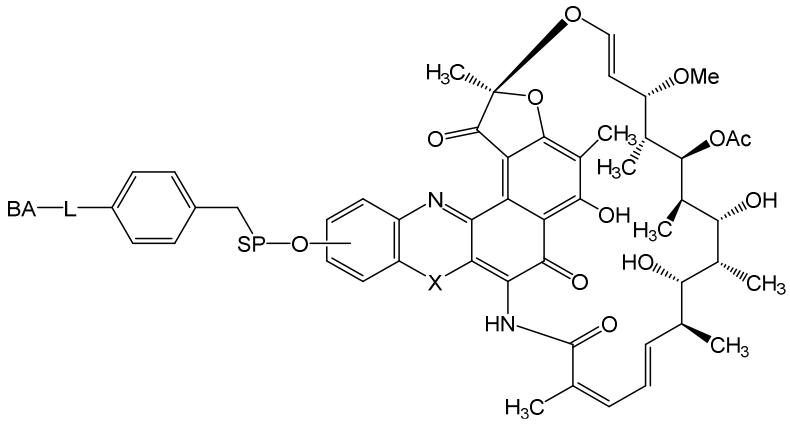
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,





e

.

em que *o* ⌇— é a ligação ao ligante.

[0593] Em um aspecto, a presente revelação fornece um conjugado de anticorpo-fármaco que tem a estrutura da Fórmula (XXII):

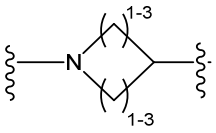
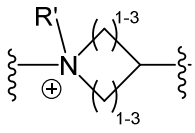
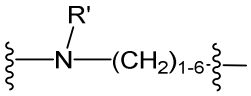
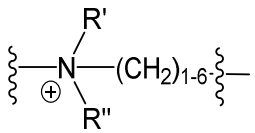
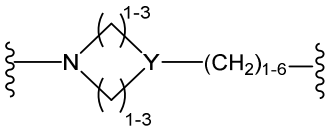
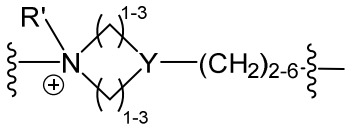
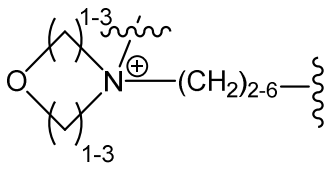
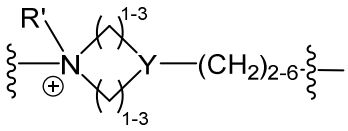
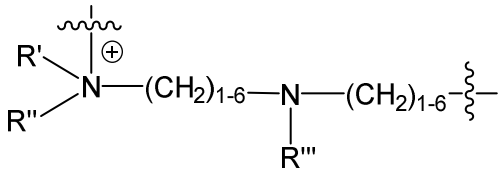

(XXII)

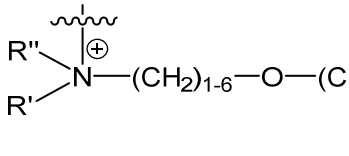
em que:

BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo;

L é um ligante;

SP é um grupo espaçador selecionado a partir de



; em que Y é C ou N; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_6 alifático, e um grupo de proteção selecionado a partir de Fluorenilmetiloxicarbonila (FMOC) e *terc*-Butiloxicarbonila (BOC), ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R’ e R” são, independentemente em cada ocorrência, selecionados a partir de um hidrogênio e uma C_{1-6} alquila, e

X é selecionado a partir de -O-, -S-, e -NR*.

[0594] Em algumas modalidades, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga ao MSR1. Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência

de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9.

[0595] Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 4, 36, 52, 92 e 284;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 6, 38, 54, 94 e 286;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 8, 40, 56, 96 e 288;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 12, 44, 60, 100 e 292;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 14, 46, 62, 102 e 294; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 16, 48, 64, 104 e 296.

[0596] Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 52;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma

sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 56;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 60;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 64.

[0597] Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação N297Q.

[0598] Em algumas modalidades, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga a WTAα. Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAα, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2A; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2A.

[0599] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAα ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 470, 476, 482 e 488;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 471, 477, 483 e 489;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo

que consiste em SEQ ID NOs: 472, 478, 484 e 490;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 467, 473, 479 e 485;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 468, 474, 480 e 486; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 469, 475, 481, e 487.

[0600] Em algumas modalidades, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga a WTAβ. Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2B; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2B.

[0601] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 502, 508, 514, 520, 526, 532, 538, 544, 550, 556, 562, 568 e 574;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 503, 509, 515, 521, 527, 533, 539, 545, 551, 557, 563, 569 e 575;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 504, 510, 516, 522, 528, 534, 540, 546, 552, 558, 564, 570, 576 e 584;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 499, 505, 511, 517, 523, 529, 535, 541, 547, 553, 559, 565 e 571;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 500, 506, 512, 518, 524, 530, 536, 542, 548, 554, 560, 566 e 572; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 501, 507, 513, 519, 525, 531, 537, 543, 549, 555, 561, 567 e 573.

[0602] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a mutação V205C.

[0603] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é derivado de anticorpo 4497, descrito na Publicação de Pedido de Patente nº US 20140356375 (que é incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade). Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA é derivado de anticorpo 4497 e compreende ainda uma mutação V205C na cadeia leve.

[0604] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 de SEQ ID Nos: 568-569-570-565-566-567.

[0605] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (HCVR) de SEQ ID NOs: 586; e três regiões determinantes de complementaridade de cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (LCVR) de SEQ ID NO: 585.

[0606] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NOs: 586, e uma sequência de aminoácidos de LCVR de SEQ ID NO: 585.

[0607] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NOs: 602 e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 587 ou SEQ ID NO: 589. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação V205C na cadeia leve.

[0608] Em algumas modalidades, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga à Proteína A. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 3A; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 3A.

[0609] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou

o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 632, 652 e 672;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 634, 654 e 674;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 636, 656 e 676;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 640, 660 e 680;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 642 e 662; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 644, 664 e 683.

[0610] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a H435R e uma mutação Y436F (numeração EU) na cadeia pesada de Fc.

[0611] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (HCVR) de SEQ ID NOs: 630; e três regiões determinantes de complementaridade de cadeia

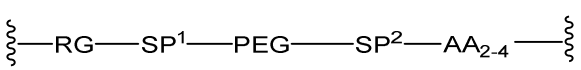
leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (LCVR) de SEQ ID NO: 638. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 632-634-636-640-642-644.

[0612] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NOs: 630; e uma sequência de aminoácidos de LCVR de SEQ ID NO: 638.

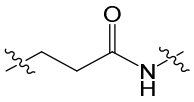
[0613] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NOs: 666 e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 668. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, compreende ainda uma mutação H435R e mutação Y436F (numeração EU) na cadeia pesada de Fc. Em uma modalidade, anticorpo anti-Proteína A compreende ainda uma mutação C103S na cadeia leve. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto da presente revelação na posição de cadeia leve 103.

[0614] Em várias modalidades, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação C103S na cadeia leve.

[0615] As várias modalidades, o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto da presente revelação na posição 103 da cadeia leve.

[0616] Em uma modalidade, L é um ligante que tem a fórmula  , em que

RG é selecionado a partir de uma maleimida, uma N-hidroxissuccinimida ou uma succinimida;

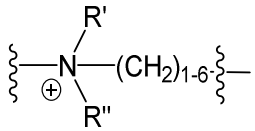
SP^1 e SP^2 são independentemente ausentes ou um grupo espaçador selecionado a partir do grupo que consiste em  ; C_{1-6} alquila, -NH-, -C(O)-, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$, $-(CH)_u-C(O)-NH-$, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$ e combinações dos mesmos, em que o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 4, o subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8 e o subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8;

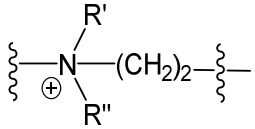
AA_{2-4} é uma unidade de peptídeo que compreende de 2 a 4 aminoácidos, e

PEG é uma cadeia de polietileno glicol que compreende entre 1 e 30 resíduos de polietileno glicol.

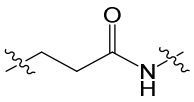
[0617] Em uma modalidade, AA_{2-4} é um dipeptídeo selecionado a partir de valina-citrulina; citrulina-valina; valina-alanina; alanina-valina; valina-glicina ou glicina-valina.

[0618] Em uma modalidade, AA_{2-4} é valina-citrulina.

[0619] Em uma modalidade, SP é  e R’ e R” são, cada um, uma C_{1-6} alquila.

[0620] Em uma modalidade, SP é  e R’ e R” são, cada um, metila.

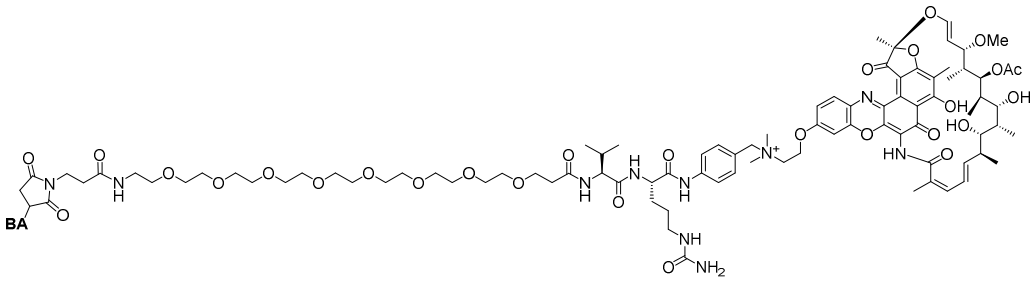
[0621] Em uma modalidade, SP^1 e SP^2 são, cada um,



.

[0622] Em uma modalidade, PEG compreende 8 unidades de polietileno glicol.

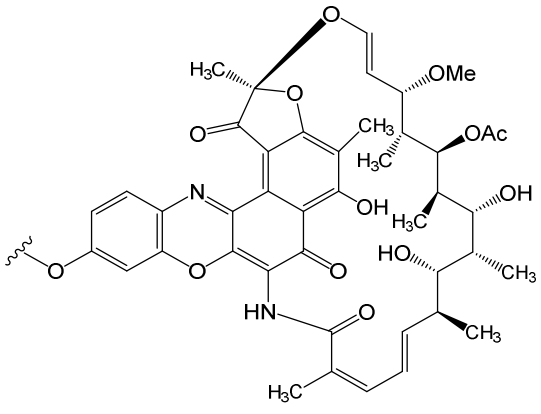
[0623] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco tem uma estrutura:



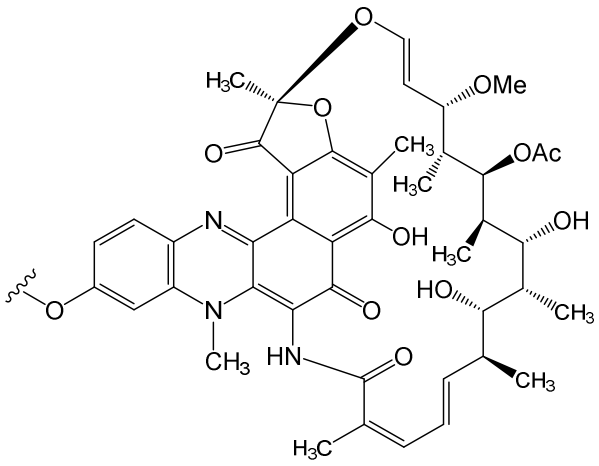
,

em que BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

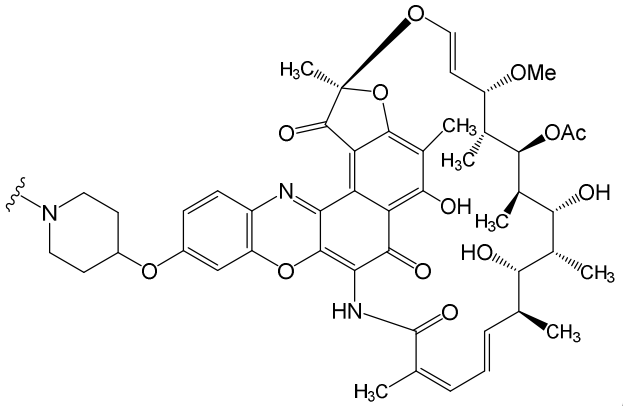
[0624] Em outro aspecto, a presente revelação fornece um anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é conjugado, diretamente ou através de um ligante ou um espaçador de ligante, a uma carga que tem a estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em:



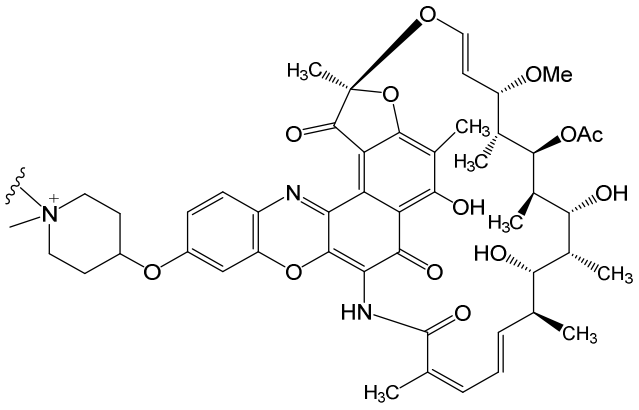
,


O
H3C
O
OMe
O
CH3
OAc
H3C
N
OH
OH
H3C
O
N
O
HO
CH3
CH3
HN
O
CH3
H3C

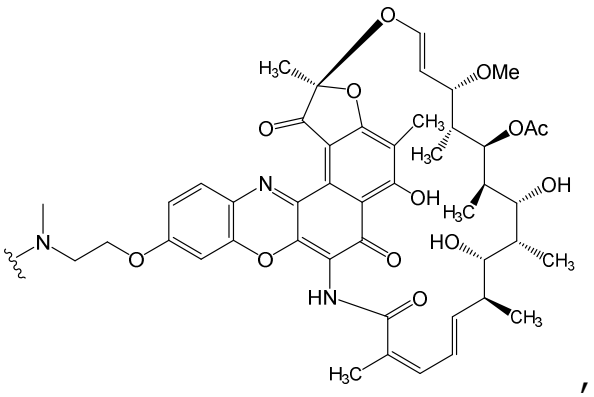
,


O
H3C
O
OMe
O
CH3
OAc
H3C
N
OH
OH
H3C
O
O
HO
CH3
HN
O
CH3
H3C

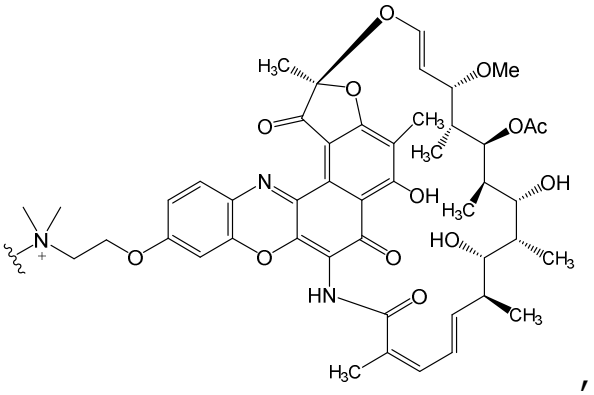
,


O
H3C
O
OMe
O
CH3
OAc
H3C
N+
OH
OH
H3C
O
O
HO
CH3
HN
O
CH3
H3C

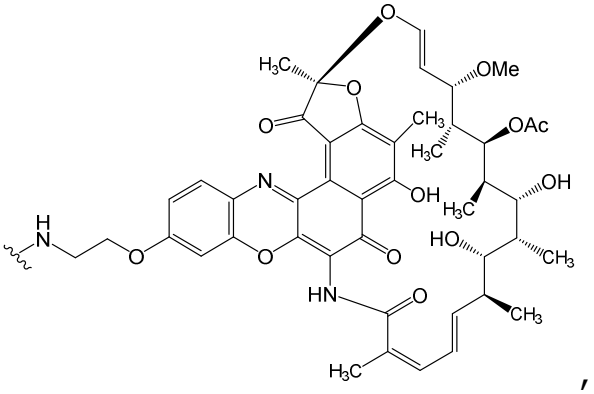
,



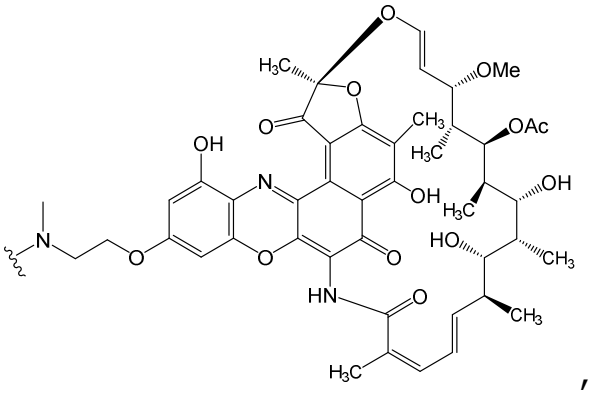
,



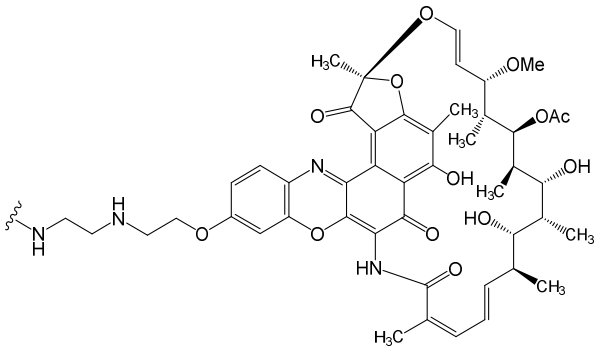
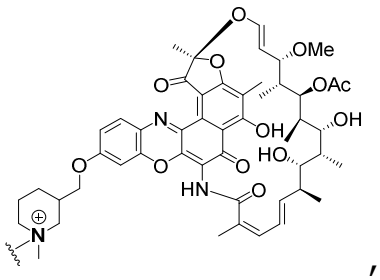
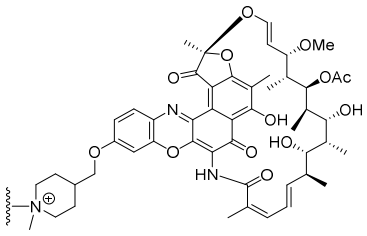
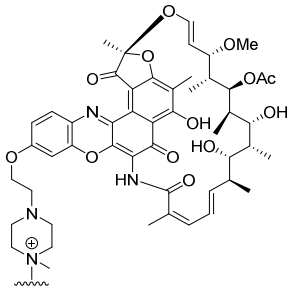
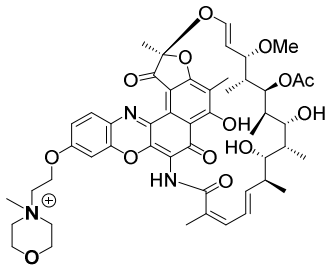
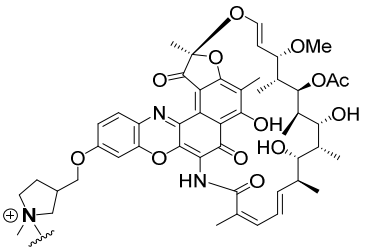
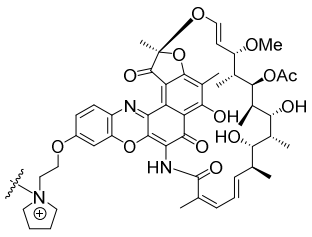
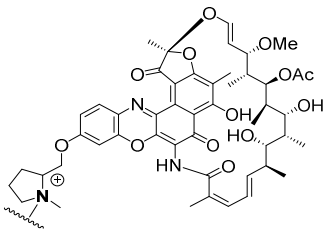
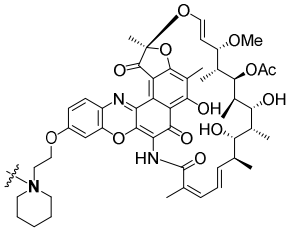
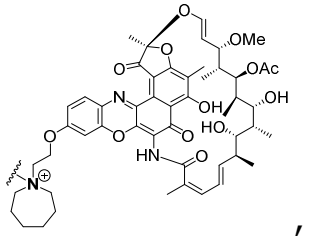
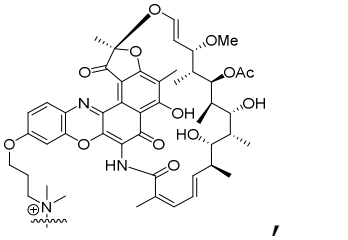
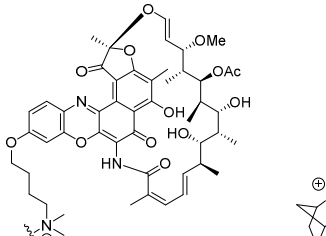
,

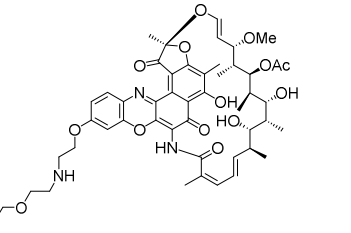


,



,

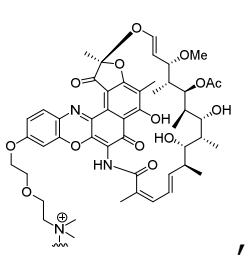
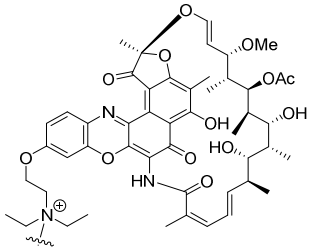
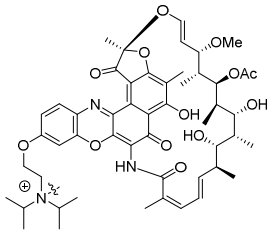
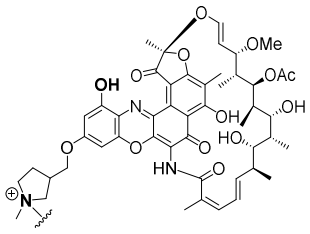
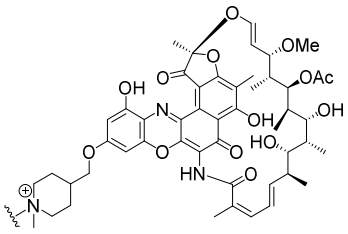
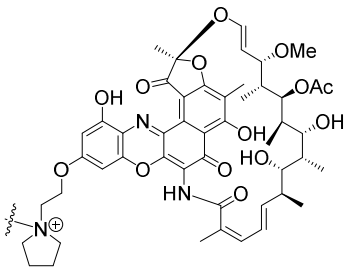
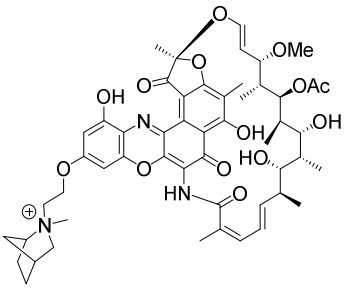
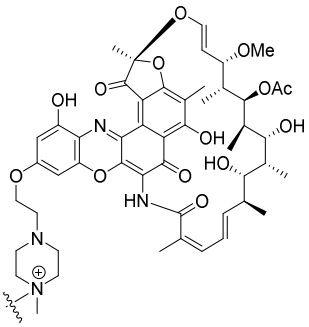
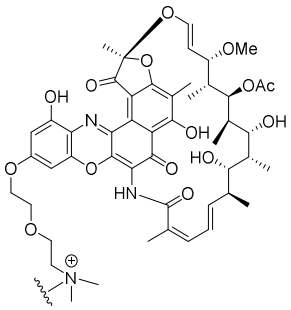
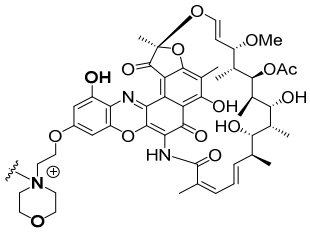
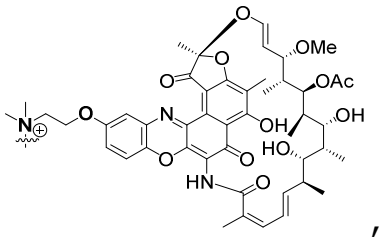
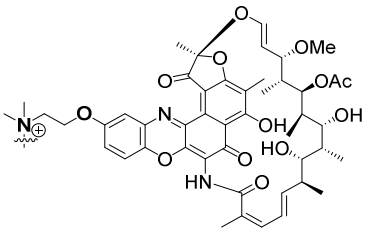
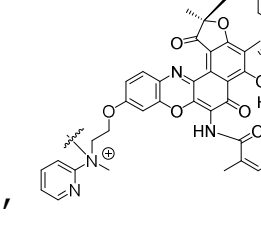
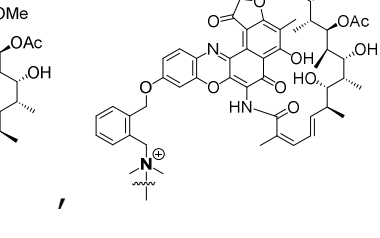
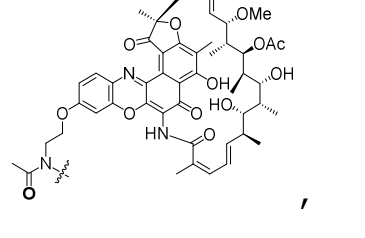

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

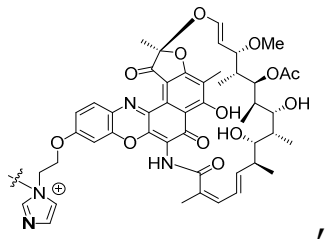
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

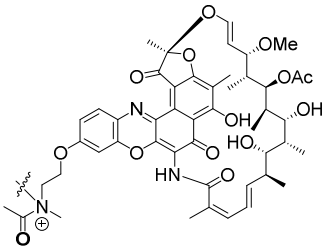
,

,

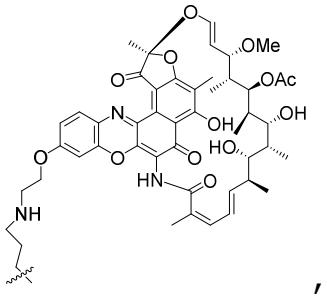
,



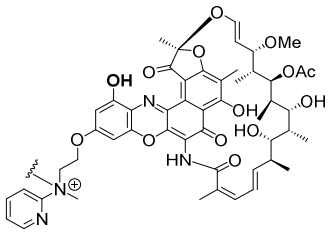
,



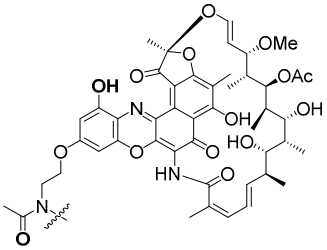
,



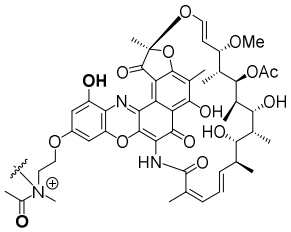
,



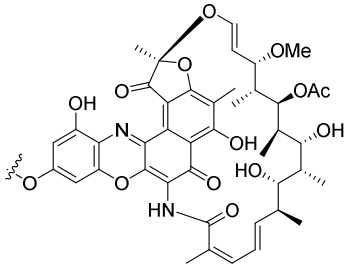
,



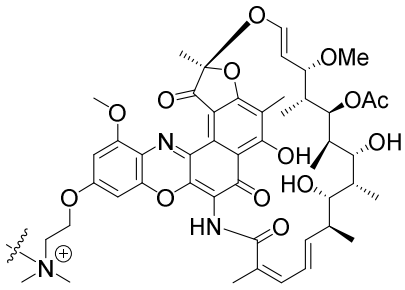
,



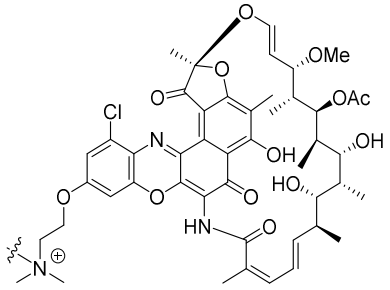
,



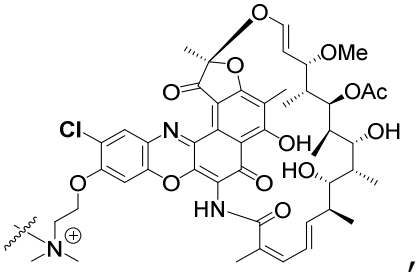
,



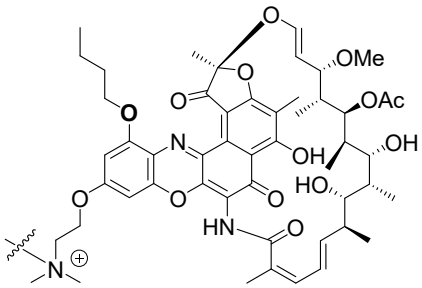
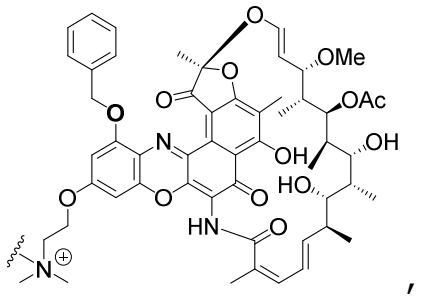
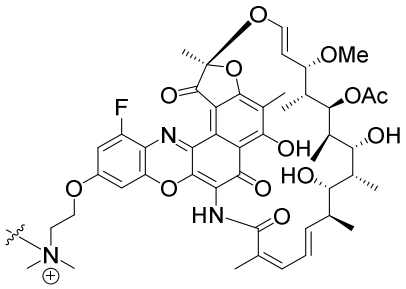
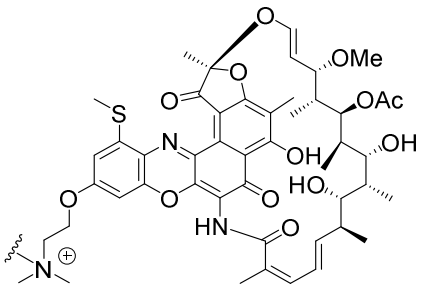
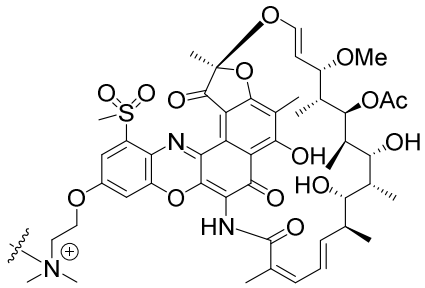
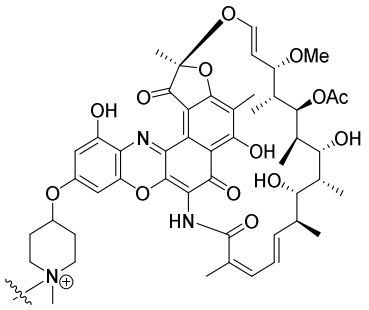
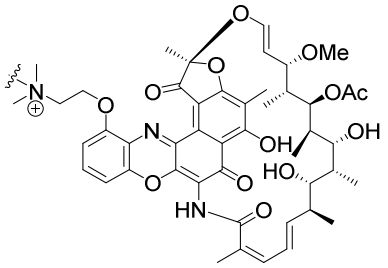
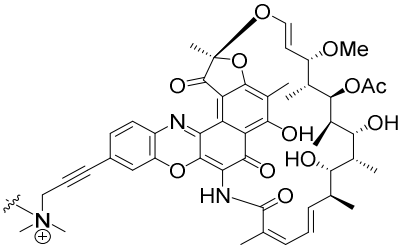
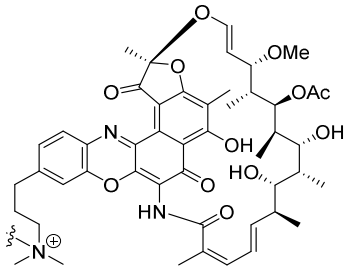
,



,

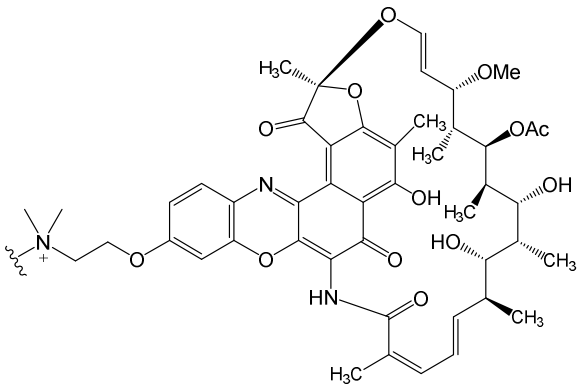


,

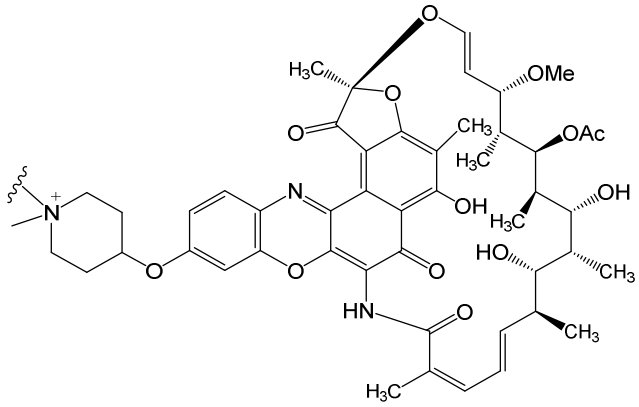

,

,


,

,

,

,

e

.

[0625] Em uma modalidade, a carga tem uma estrutura

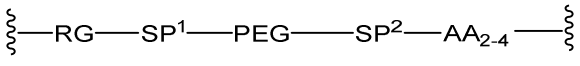
selecionada a partir de:



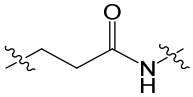
e



.

[0626] Em uma modalidade, a carga é conjugada através de um ligante, em que o ligante que tem a estrutura:  , em que

RG é selecionado a partir de uma maleimida, uma N-hidroxissuccinimida ou uma succinimida;

SP^1 e SP^2 são independentemente ausentes ou um grupo espaçador selecionado a partir do grupo que consiste em  ; C_{1-6} alquila, -NH-, -C(O)-, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$, $-(CH)_u-C(O)-NH-$, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$ e combinações dos mesmos, em que o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 4, o subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8 e o subscrito **v**

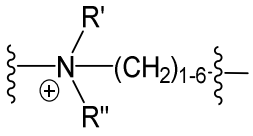
é um número inteiro de 1 a 8;

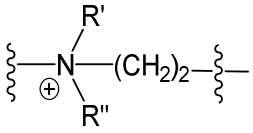
AA_{2-4} é uma unidade de peptídeo que compreende de 2 a 4 aminoácidos, e

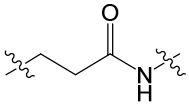
PEG é uma cadeia de polietileno glicol que compreende entre 1 e 30 resíduos de polietileno glicol.

[0627] Em uma modalidade, AA_{2-4} é um dipeptídeo selecionado a partir de valina-citrulina; citrulina-valina; valina-alanina; alanina-valina; valina-glicina ou glicina-valina.

[0628] Em uma modalidade, AA_{2-4} é valina-citrulina.

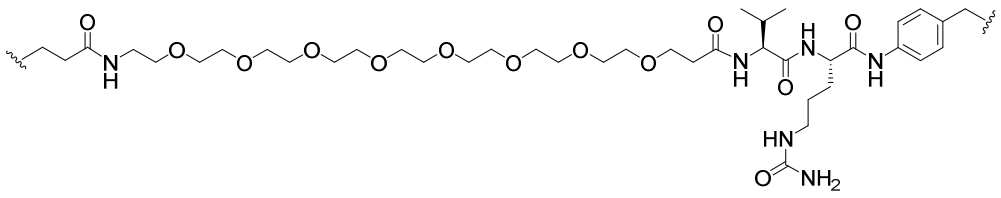
[0629] Em uma modalidade, SP é  e R’ e R” são, cada um, uma C_{1-6} alquila.

[0630] Em uma modalidade, SP é  e R’ e R” são, cada um, metila.

[0631] Em uma modalidade, SP^1 e SP^2 são, cada um,  .

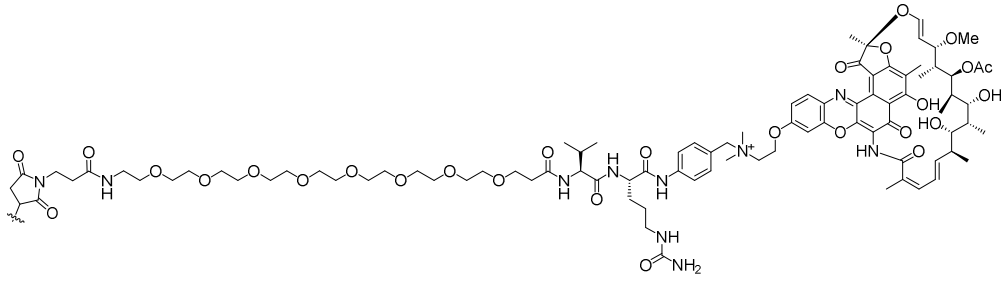
[0632] Em uma modalidade, PEG compreende 8 unidades de polietileno glicol.

[0633] Em uma modalidade, a carga é conjugada através de um ligante que tem a estrutura:

 .

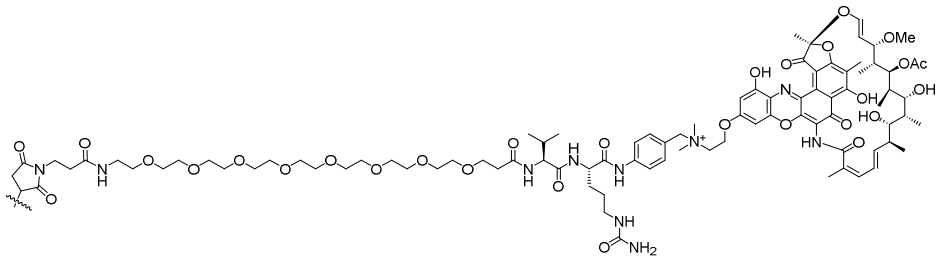
[0634] Em uma modalidade, a carga é conjugada através de

um ligante, em que a carga de ligante que tem a estrutura:



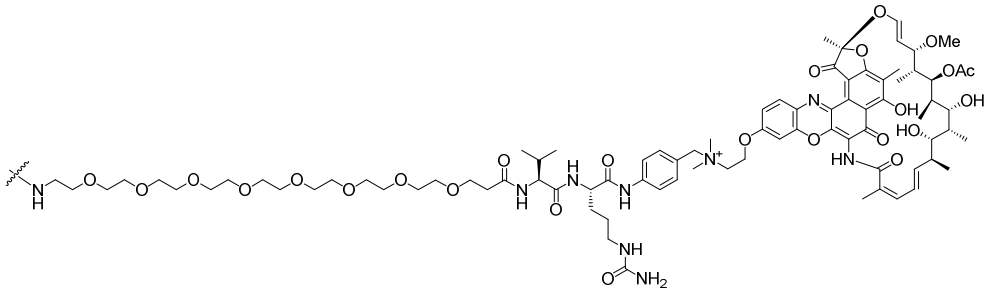
em que o ~~~ é a ligação ao anticorpo ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[0635] Em uma modalidade, a carga é conjugada através de um ligante, em que a carga de ligante que tem a estrutura:



em que o ~~~ é a ligação ao anticorpo ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

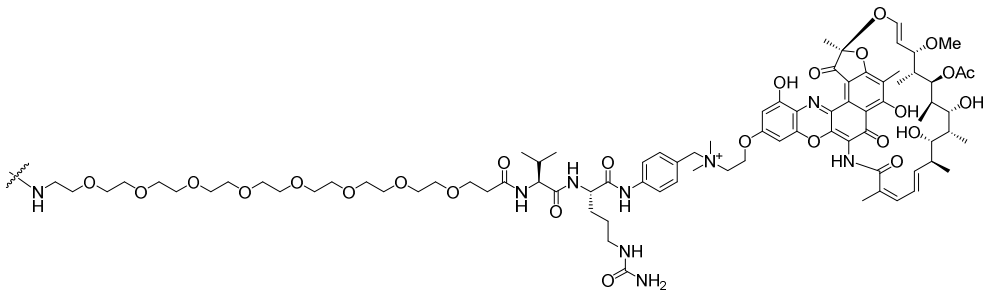
[0636] Em uma modalidade, a carga é conjugada através de um ligante, em que a carga de ligante que tem a estrutura:



em que o ~~~ é a ligação ao anticorpo ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[0637] Em uma modalidade, a carga é conjugada através de

um ligante, em que a carga de ligante que tem a estrutura:



em que o ~ é a ligação ao anticorpo ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[0638] Em uma modalidade, o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que se liga ao receptor sequestrante de macrófago 1 (MSR1) compreende: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9.

[0639] Em algumas modalidades, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga ao MSR1. Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9.

[0640] Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que

consiste em SEQ ID NOs: 4, 36, 52, 92 e 284;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 6, 38, 54, 94 e 286;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 8, 40, 56, 96 e 288;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 12, 44, 60, 100 e 292;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 14, 46, 62, 102 e 294; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 16, 48, 64, 104 e 296.

[0641] Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 52;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 56;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 60;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 64.

[0642] Em uma modalidade, o anticorpo anti-MSR1, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação N297Q.

[0643] Em algumas modalidades, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga a WTAα. Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAα, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2A; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2A.

[0644] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAα ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 470, 476, 482 e 488;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 471, 477, 483 e 489;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 472, 478, 484 e 490;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 467, 473, 479 e 485;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 468, 474, 480 e 486; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 469, 475, 481, e 487.

[0645] Em algumas modalidades, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga a WTAβ. Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2B; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 2B.

[0646] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTAβ ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 502, 508, 514, 520, 526, 532, 538, 544, 550, 556, 562, 568 e 574;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 503, 509, 515, 521, 527, 533, 539, 545, 551, 557, 563, 569 e 575;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 504, 510, 516, 522, 528, 534, 540, 546, 552, 558, 564, 570, 576 e 584;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 499, 505, 511, 517, 523, 529,

535, 541, 547, 553, 559, 565 e 571;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 500, 506, 512, 518, 524, 530, 536, 542, 548, 554, 560, 566 e 572; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 501, 507, 513, 519, 525, 531, 537, 543, 549, 555, 561, 567 e 573.

[0647] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a mutação V205C.

[0648] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é derivado de anticorpo 4497, descrito na Publicação de Pedido de Patente nº US 20140356375 (que é incorporada no presente documento a título de referência em sua totalidade). Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA é derivado de anticorpo 4497 e compreende ainda uma mutação V205C na cadeia leve.

[0649] Em uma modalidade, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 de SEQ ID Nos: 568-569-570-565-566-567.

[0650] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (HCVR) de SEQ ID NOs: 586; e três regiões determinantes de complementaridade de cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3) em uma sequência de aminoácidos

de região variável de cadeia leve (LCVR) de SEQ ID NO: 585.

[0651] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NOs: 586; e uma sequência de aminoácidos de LCVR de SEQ ID NO: 585.

[0652] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NOs: 602 e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 587 ou SEQ ID NO: 589. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação V205C na cadeia leve.

[0653] Em algumas modalidades, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga à Proteína A. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender: (a) as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de uma região variável de cadeia pesada (HCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 3A; e (b) as CDRs de uma região variável de cadeia leve (LCVR) que compreende uma sequência de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 3A.

[0654] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode compreender:

(i) um domínio de HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 632, 652 e 672;

(ii) um domínio de HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que

consiste em SEQ ID NOs: 634, 654 e 674;

(iii) um domínio de HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 636, 656 e 676;

(iv) um domínio de LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 640, 660 e 680;

(v) um domínio de LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 642 e 662; e

(vi) um domínio de LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em SEQ ID NOs: 644, 664 e 683.

[0655] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-Proteína A, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende a H435R e uma mutação Y436F (numeração EU) na cadeia pesada de Fc.

[0656] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (HCVR) de SEQ ID NOs: 630; e três regiões determinantes de complementaridade de cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3) em uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (LCVR) de SEQ ID NO: 638. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 632-634-636-640-642-644.

[0657] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou

fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NOs: 630; e uma sequência de aminoácidos de LCVR de SEQ ID NO: 638.

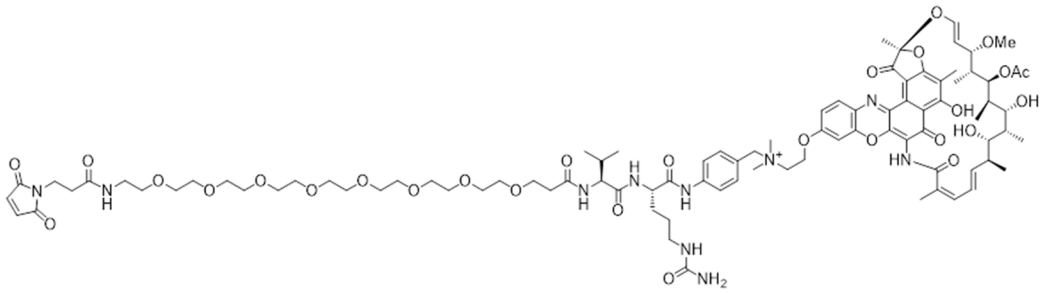
[0658] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NOs: 666 e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 668. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, compreende ainda uma mutação H435R e mutação Y436F (numeração EU) na cadeia pesada de Fc. Em uma modalidade, anticorpo anti-Proteína A compreende ainda uma mutação C103S na cadeia leve. Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto da presente revelação na posição de cadeia leve 103.

[0659] Em várias modalidades, o anticorpo, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação C103S na cadeia leve.

[0660] As várias modalidades, o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto da presente revelação na posição 103 da cadeia leve.

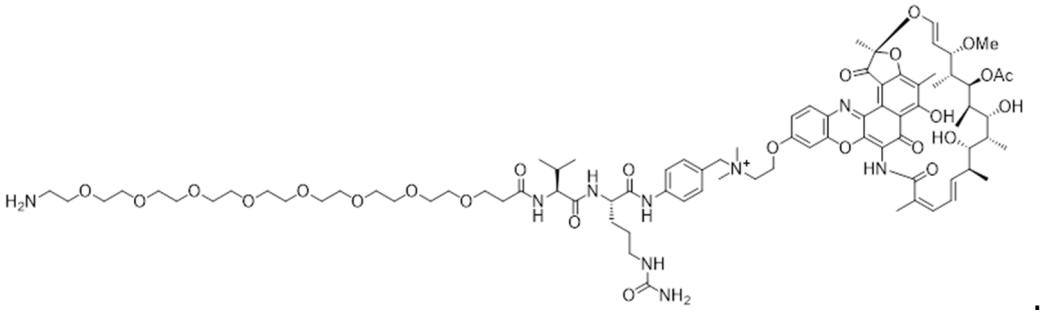
Conjugados de Anticorpo-Fármaco Exemplificativo da Revelação

[0661] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-MSR1, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 52-54-56-60-62-64, e uma mutação N297Q, em que o dito anticorpo anti-MSR1, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



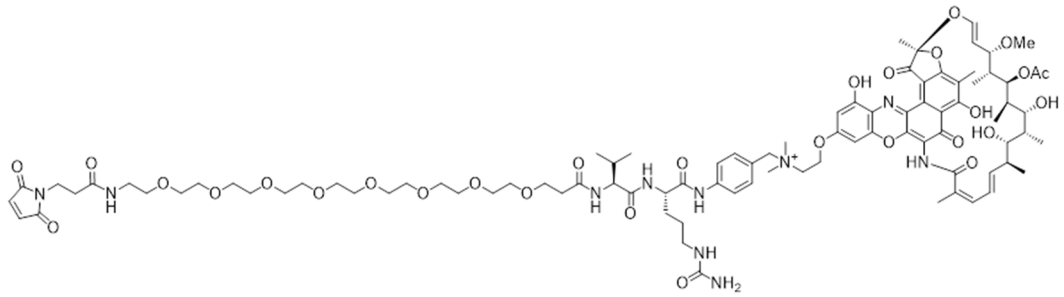
.

[0662] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-MSR1, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 52-54-56-60-62-64, e uma mutação N297Q, em que o dito anticorpo anti-MSR1, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



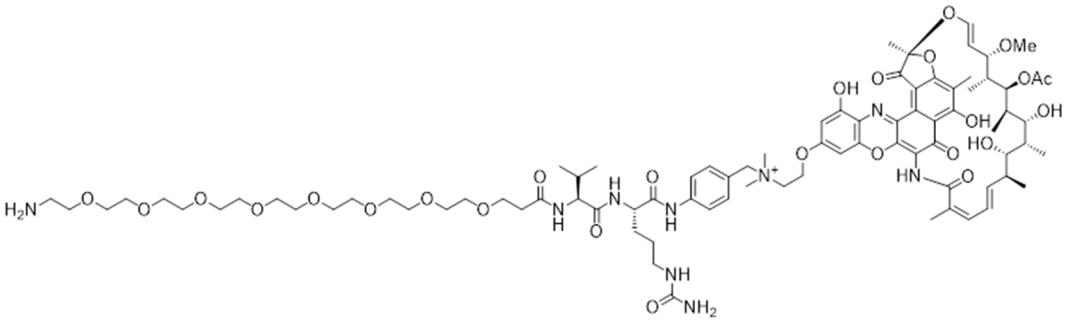
.

[0663] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-MSR1, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 52-54-56-60-62-64, e uma mutação N297Q, em que o dito anticorpo anti-MSR1, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



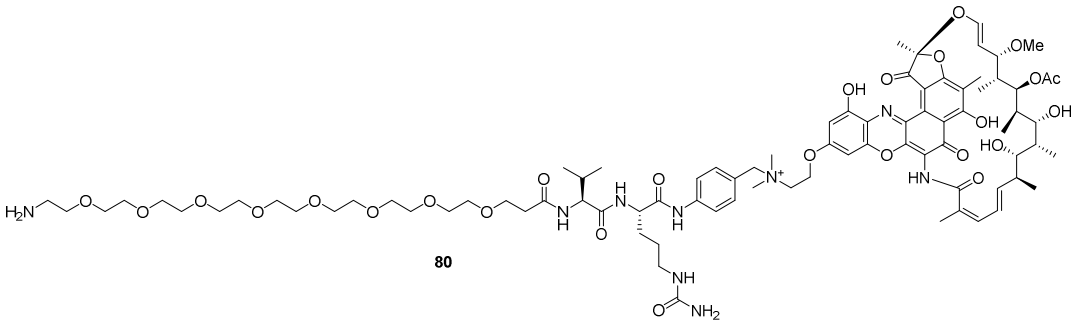
.

[0664] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-MSR1, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 52-54-56-60-62-64, e uma mutação N297Q, em que o dito anticorpo anti-MSR1, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



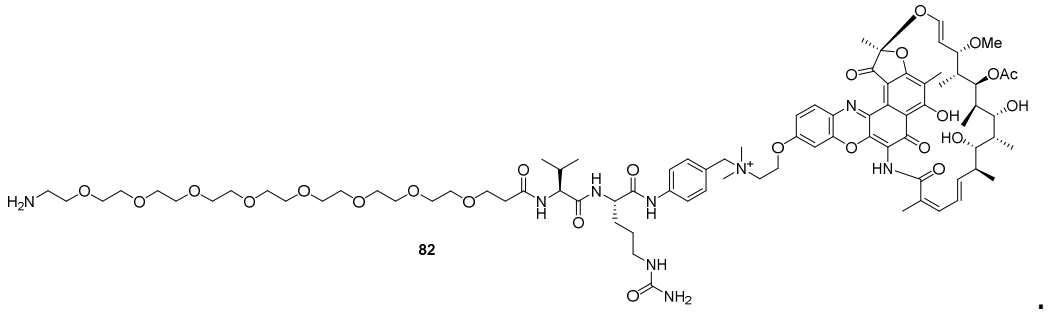
.

[0665] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-MSR1, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 52-54-56-60-62-64, e uma mutação N297Q, em que o dito anticorpo anti-MSR1, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



80

[0666] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-MSR1, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 52-54-56-60-62-64, e uma mutação N297Q, em que o dito anticorpo anti-MSR1, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



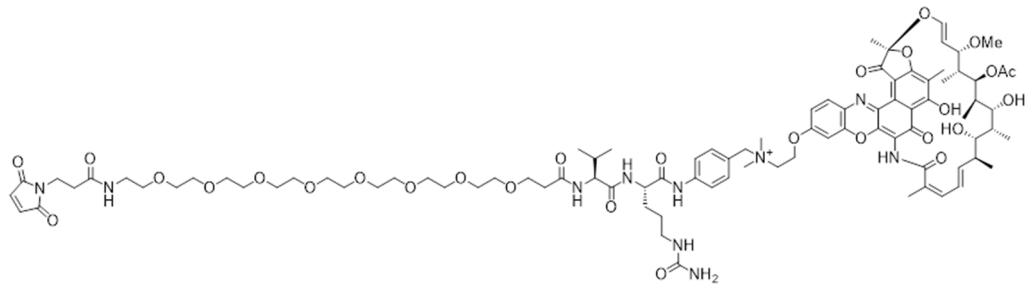
82

.

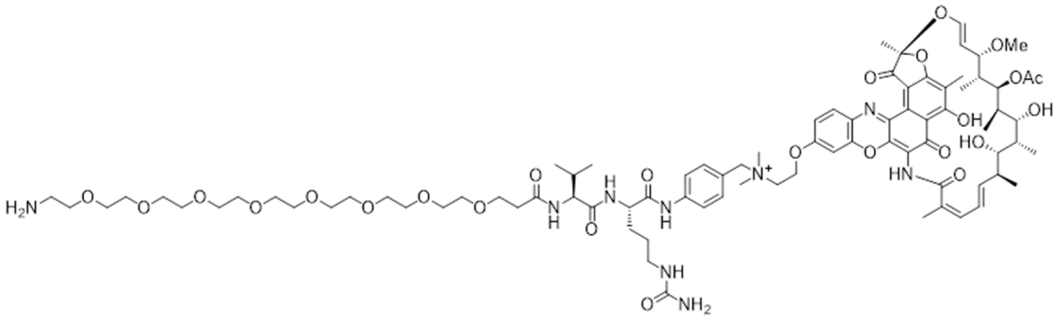
[0667] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-MRS1 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NOs: 50; e uma sequência de aminoácidos de LCVR de SEQ ID NO: 58.

[0668] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-WTA, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 568-569-570-565-566-567 e uma mutação V205C na cadeia leve, em que o

dito anticorpo anti-WTA, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de

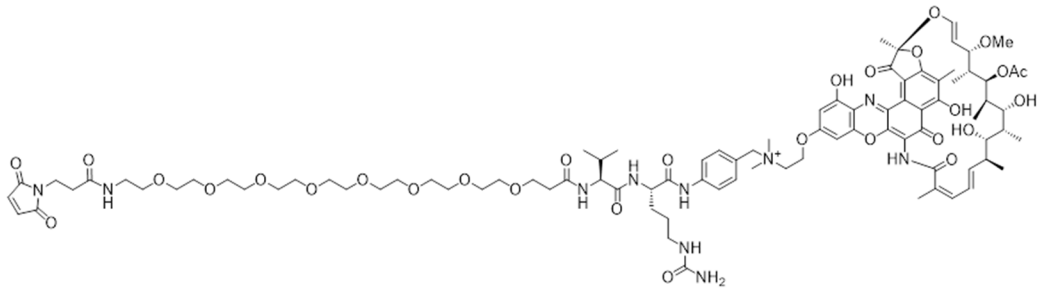


[0669] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-WTA, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 568-569-570-565-566-567 e uma mutação V205C na cadeia leve, em que o dito anticorpo anti-WTA, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



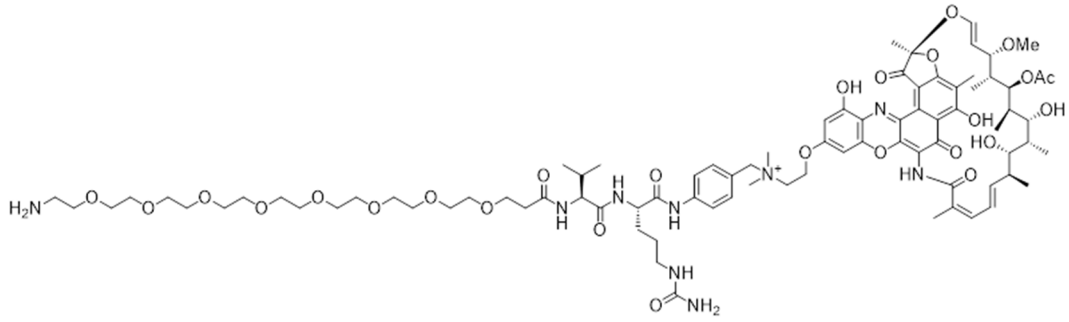
.

[0670] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-WTA, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 568-569-570-565-566-567 e uma mutação V205C na cadeia leve, em que o dito anticorpo anti-WTA, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



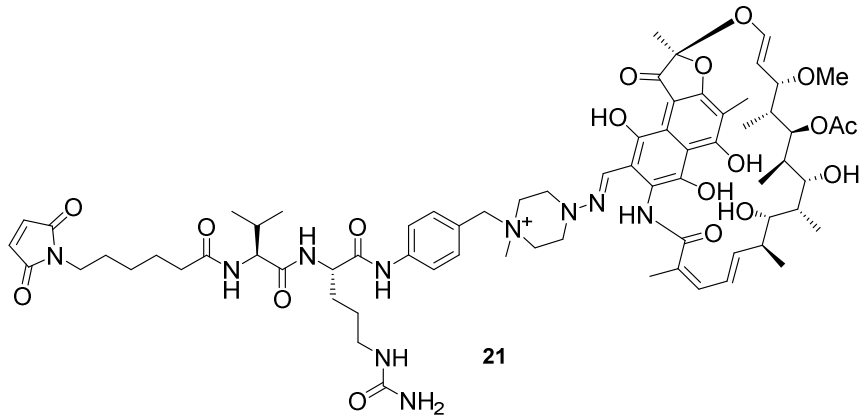
.

[0671] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-WTA, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 568-569-570-565-566-567 e uma mutação V205C na cadeia leve, em que o dito anticorpo anti-WTA, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



.

[0672] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-WTA, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 568-569-570-565-566-567 e uma mutação V205C na cadeia leve, em que o dito anticorpo anti-WTA, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



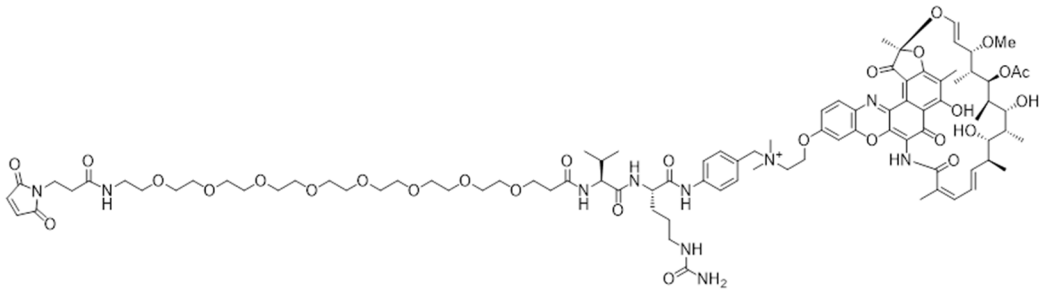
21

.

[0673] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NOs: 586, e uma sequência de aminoácidos de LCVR de SEQ ID NO: 585.

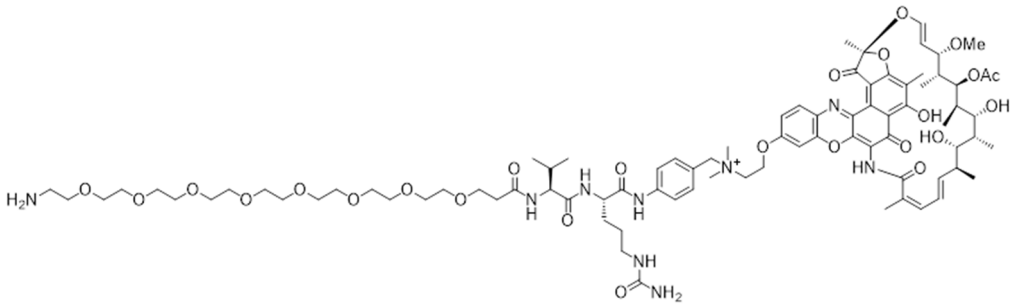
[0674] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-WTA compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NOs: 602 e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 587 ou SEQ ID NO: 589.

[0675] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 632-634-636-640-642-644 e uma mutação H435R e Y436F na cadeia pesada de Fc, e uma mutação C103S na cadeia leve, em que o dito anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



.

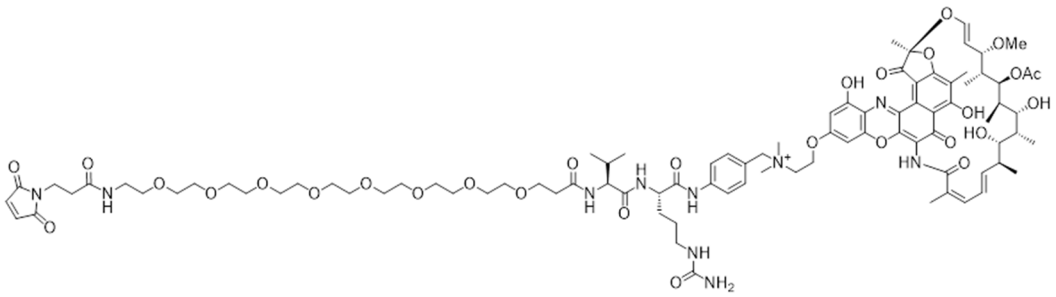
[0676] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 632-634-636-640-642-644 e uma mutação H435R e Y436F na cadeia pesada de Fc, e uma mutação C103S na cadeia leve, em que o dito anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



.

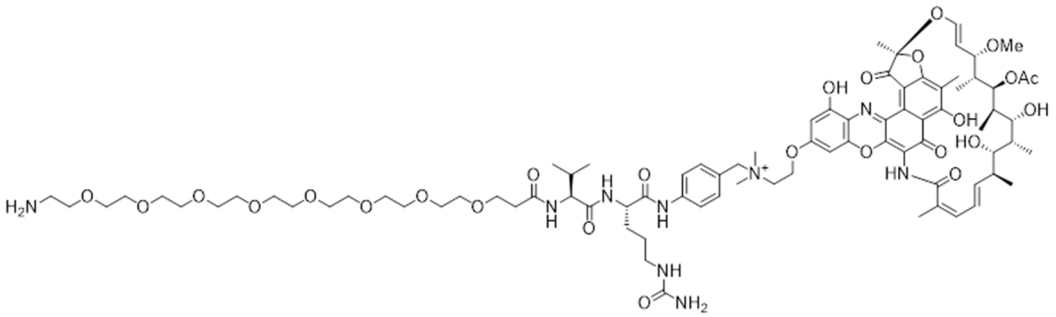
[0677] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 632-634-636-640-642-644 e uma mutação H435R e Y436F na cadeia pesada de Fc, e uma mutação C103S na cadeia leve, em que o dito anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao

antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



.

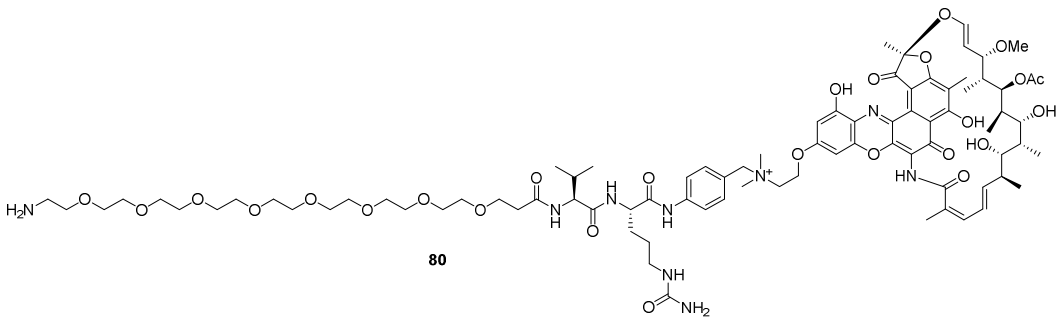
[0678] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 632-634-636-640-642-644 e uma mutação H435R e Y436F na cadeia pesada de Fc, e uma mutação C103S na cadeia leve, em que o dito anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



.

[0679] Em uma modalidade, o conjugado de anticorpo-fármaco da presente revelação compreende um anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende um conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) que compreende SEQ ID NOs: 632-634-636-640-642-644 e uma mutação H435R e Y436F na cadeia pesada de

Fc, e uma mutação C103S na cadeia leve, em que o dito anticorpo anti-Proteína A, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado a um composto que tem a estrutura de



80

.

[0680] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NOs: 630; e uma sequência de aminoácidos de LCVR de SEQ ID NO: 638.

[0681] Em uma modalidade, o anticorpo anti-Proteína A compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NOs: 666 e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 668.

Mapeamento de Epítopo e Tecnologias Relacionadas

[0682] O epítopo ao qual os conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos da presente revelação se ligam pode consistir em uma sequência contígua simples de 3 ou mais (por exemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou mais) aminoácidos localizados no antígeno (por exemplo, uma proteína MSR1 ou Proteína A) (por exemplo, um epítopo linear em um domínio). Alternativamente, o epítopo pode consistir em uma pluralidade de aminoácidos não contíguos (ou sequências de aminoácidos) de MSR1. Em algumas modalidades, o epítopo é localizado em ou próximo do domínio de ligação a LDL

modificado de MSR1. Em outras modalidades, o epítopo é localizado fora do domínio de ligação a LDL modificado de MSR1, por exemplo, em uma localização na superfície de MSR1 na qual um anticorpo, quando ligado a tal epítopo, não interfere com a ligação de LDL modificado ao antígeno (por exemplo, um epítopo conformacional).

[0683] Várias técnicas conhecidas pelos elementos de habilidade comum na técnica podem ser usadas para determinar a possibilidade de um anticorpo “interagir com um ou mais aminoácidos” em um polipeptídeo ou proteína. Técnicas exemplificativas incluem, por exemplo, ensaio de bloqueio cruzado de rotina, como aquele descrito em Antibodies, Harlow e Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY), análise mutacional de varredura de alanina, análise de blots de peptídeo (Reineke, 2004, Methods Mol Biol 248:443-463), e análise de clivagem de peptídeo. Além disso, os métodos, como excisão de epítopo, extração de epítopo e modificação química de antígenos podem ser empregados (Tomer, 2000, Proteína Science 9:487-496). Outro método que pode ser usado para identificar os aminoácidos em um polipeptídeo com o qual um anticorpo interage é troca de hidrogênios/deutérios detectada por espectrometria de massa. Em termos gerais, o método de troca de hidrogênios/deutérios envolve marcação por deutério da proteína de interesse, seguido por ligação do anticorpo à proteína marcada por deutério. Em seguida, o complexo de proteína/anticorpo é transferido para água para permitir que a troca de hidrogênios-deutérios ocorra em todos os resíduos, exceto para os resíduos protegidos pelo anticorpo (que permanece marcado por deutério). Após a dissociação do anticorpo, a proteína-alvo é submetida a

clivagem de protease e análise de espectrometria de massa, portanto, revelando os resíduos marcados por deutério que correspondem aos aminoácidos específicos com os quais o anticorpo interage. Consultar, por exemplo, Ehring (1999) *Analytical Biochemistry* 267(2):252-259; Engen e Smith (2001) *Anal. Chem. 73*:256A-265A.

[0684] As modalidades incluem conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 que se ligam ao mesmo epítopo, como qualquer um dos anticorpos específicos exemplificativos descritos no presente documento (por exemplo, anticorpos anti-MSR1 que compreendem qualquer uma das sequências de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9 no presente documento; anticorpos anti-WTA que compreendem qualquer uma das sequências de aminoácidos, como estabelecido nas Tabelas 2A e 2B no presente documento; ou anticorpos anti-Proteína A que compreendem qualquer uma das sequências de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 3A no presente documento). Da mesma forma, as modalidades também incluem conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 que competem pela ligação ao mesmo antígeno com qualquer um dos anticorpos específicos exemplificativos descritos no presente documento (por exemplo, anticorpos anti-MSR1 que compreendem qualquer uma das sequências de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 9 no presente documento; anticorpos anti-WTA que compreendem qualquer uma das sequências de aminoácidos, como estabelecido nas Tabelas 2A e 2B no presente documento; ou anticorpos anti-Proteína A que compreendem qualquer uma das sequências de aminoácidos, como estabelecido na Tabela 3A no presente documento).

[0685] Uma pessoa pode facilmente determinar a possibilidade de um anticorpo se ligar ao mesmo epítopo como, ou compete pela ligação com, um anticorpo de referência usando métodos de rotina conhecidos na técnica e exemplificativos no presente documento, por exemplo, no Exemplo 29. Por exemplo, para determinar se um anticorpo de teste se liga ao mesmo epítopo como um anticorpo anti-MSR1 de referência, revelado no presente documento, permite-se que o anticorpo de referência se ligue a uma proteína MSR1. Em seguida, a habilidade de um anticorpo de teste para se ligar à molécula de MSR1 é avaliada. Se o anticorpo de teste tiver a capacidade para se ligar ao MSR1 após a ligação de saturação com o anticorpo anti-MSR1 de referência, pode ser concluído que o anticorpo de teste se liga a um epítopo diferente do anticorpo anti-MSR1 de referência. Por um lado, se o anticorpo de teste não tem a capacidade para se ligar à molécula de MSR1 após a ligação de saturação com o anticorpo anti-MSR1 de referência, então, o anticorpo de teste pode se ligar ao mesmo epítopo que o epítopo ligado pelo anticorpo anti-MSR1 de referência da revelação. A experimentação de rotina adicional (por exemplo, análises de mutação e ligação de peptídeo) pode, então, ser realizada para confirmar a possibilidade de a carência observada de ligação do anticorpo de teste ser, de fato, devido à ligação ao mesmo epítopo que o anticorpo de referência ou se o bloqueio estérico (ou outro fenômeno) é responsável pela carência de ligação observada. Os experimentos desse tipo podem ser realizados usando ELISA, RIA, Biacore, citometria de fluxo ou qualquer outro ensaio de ligação de anticorpo quantitativo ou qualitativo disponível na técnica. De acordo

com determinadas modalidades da presente revelação, dois anticorpos se ligam ao mesmo (ou sobrepõem) epítopo se, por exemplo, um excesso de 1, 5, 10, 20 ou 100 vezes de um anticorpo inibe a ligação do outro em pelo menos 50 %, mas preferencialmente, 75 %, 90 % ou mesmo 99 % como medido em um ensaio de ligação competitivo (consultar, por exemplo, Junghans *et al.*, Cancer Res. 1990:50:1495-1502). Alternativamente, dois anticorpos são considerados como se ligando ao mesmo epítopo se, essencialmente, todas as mutações de aminoácido no antígeno que reduzem ou eliminam a ligação de um anticorpo reduzem ou eliminam a ligação do outro. Dois anticorpos são considerados como tendo “epítopos de sobreposição” apenas se um subconjunto das mutações de aminoácido que reduzem ou eliminam a ligação de um anticorpo reduzem ou eliminam a ligação do outro.

[0686] Para determinar, por exemplo, se um anticorpo compete pela ligação (ou compete de foram cruzada pela ligação) com um anticorpo anti-MSR1 de referência, a metodologia de ligação descrita acima é realizada em duas orientações. Em uma primeira orientação, o anticorpo de referência é permitido se ligar a uma proteína MSR1 sob condições de saturação após a avaliação de ligação do anticorpo de teste à molécula de MSR1. Em uma segunda orientação, o anticorpo de teste é permitido se ligar à molécula de MSR1 sob condições de saturação após a avaliação de ligação do anticorpo de referência à molécula de MSR1. Se, em ambas as orientações, apenas o primeiro anticorpo (de saturação) tem a capacidade para se ligar à molécula de MSR1, então, é concluído que o anticorpo de teste e o anticorpo de referência compete pela ligação ao MSR1. Como será observado

por uma pessoa de habilidade comum na técnica, um anticorpo que compete pela ligação com um anticorpo de referência pode não necessariamente se ligar ao mesmo epítopo que o anticorpo de referência, mas pode bloquear estericamente a ligação do anticorpo de referência pela ligação de um epítopo de sobreposição ou adjacente.

Preparação de Anticorpos Humanos Adequados para ADCs

[0687] Anticorpos adequados para conjugados de anticorpo-fármaco revelados no presente documento podem ser anticorpos completamente humanos. Os métodos para gerar anticorpos monoclonais, incluindo anticorpos monoclonais completamente humanos são conhecidos na técnica. Quaisquer dentre tais métodos conhecidos podem ser usados no contexto da presente revelação para fazer anticorpos humanos que se ligam especificamente a um antígeno-alvo, como um alvo relacionado à doença infeciosa (por exemplo, MSR1, WTA ou Proteína A).

[0688] Usando tecnologia VELOCIMMUNE™, por exemplo, ou qualquer outro método similar conhecido para gerar anticorpos monoclonais completamente humanos, anticorpos quiméricos de alta afinidade a MSR1 são inicialmente isolados tendo uma região variável humana e uma região constante de camundongo. Como na seção experimental abaixo, os anticorpos são caracterizados e selecionados quanto às características desejáveis, incluindo afinidade, atividade de bloqueio de ligante, seletividade, epítopo, *etc*. Se necessário, as regiões constantes de camundongo são substituídas com uma região constante humana desejada, por exemplo, IgG1 ou IgG4 do tipo selvagem ou modificada, para gerar um anticorpo completamente humano. Embora a região constante selecionada pode variar de acordo com o uso específico, ligação ao

antígeno de alta afinidade e características de especificidade alvo residem na região variável. Em determinados exemplos, os anticorpos completamente humanos são diretamente isolados das células B positivas para antígeno.

Bioequivalentes

[0689] Os conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos e fragmentos de anticorpo revelados no presente documento abrangem proteínas que têm sequências de aminoácidos que variam daqueles anticorpos descritos, mas que retêm a habilidade para se ligar a um antígeno-alvo, como um alvo relacionado à doença infeciosa (por exemplo, MSR1, WTA ou Proteína A). Tais anticorpos variantes e fragmentos de anticorpo compreendem uma ou mais adições, deleções ou substituições de aminoácidos quando comparados à sequência parental, mas exibem atividade biológica que é essencialmente equivalente àquela dos anticorpos descritos. De modo semelhante, as sequências de DNA que codificam anticorpo reveladas no presente documento abrangem sequências que compreendem uma ou mais adições, deleções ou substituições de nucleotídeos quando comparadas à sequência revelada, mas que codificam um anticorpo ou fragmento de anticorpo que é essencialmente bioequivalente a um anticorpo ou fragmento de anticorpo revelado no presente documento. Exemplos de tais sequências de aminoácido variante e DNA são discutidos acima.

[0690] Duas proteínas de ligação ao antígeno, ou anticorpos, são consideradas bioequivalentes se, por exemplo, as mesmas são equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas cujas taxas e extensões de

absorção não mostram uma diferença significativa quando administradas na mesma dose molar sob condições experimentais similares, dose simples ou múltiplas doses. Alguns anticorpos serão considerados equivalentes ou alternativas farmacêuticas se os mesmos forem equivalentes na medida de seus absorções, mas não suas taxas de absorção e ainda pode ser considerado bioequivalente devido a tais diferenças na taxa de absorção são intencionais e são refletidos na marcação, não são essenciais para a obtenção de concentrações de fármaco de corpo eficazes em, por exemplo, uso crônico, e são consideradas medicamente insignificantes para o produto de fármaco particular estudado.

[0691] Em uma modalidade, duas proteínas de ligação ao antígeno são bioequivalentes se não há diferenças clinicamente significativas em suas seguranças, purezas e potências.

[0692] Em uma modalidade, duas proteínas de ligação ao antígeno são bioequivalentes se um paciente pode ser trocado uma ou mais vezes entre o produto de referência e o produto biológico sem um aumento esperado no risco de efeitos colaterais, incluindo uma alteração clinicamente significativa em imunogenicidade, ou eficácia diminuída, em comparação à terapia continuada sem tal troca.

[0693] Em uma modalidade, duas proteínas de ligação ao antígeno são bioequivalentes se as mesmas atuam por um mecanismo comum ou mecanismos de ação para a condição ou condições de uso, na medida em que tais mecanismos são conhecidos.

[0694] A bioequivalência pode ser demonstrada por métodos

in vivo e *in vitro*. As medições de bioequivalência incluem, por exemplo, (a) um teste *in vivo* em seres humanos ou outros mamíferos, no qual a concentração do anticorpo ou seus metabólitos é medida em sangue, plasma, soro ou outro fluido biológico como uma função do tempo; (b) um teste *in vitro* que foi correlacionado com e é razoavelmente preditivo de dados de biodisponibilidade *in vivo* humanos; (c) um teste *in vivo* em seres humanos ou outros mamíferos nos quais o efeito farmacológico agudo adequado do anticorpo (ou seu alvo) é medido como uma função do tempo; e (d) em um teste clínico bem controlado que estabelece segurança, eficácia ou biodisponibilidade ou bioequivalência de um anticorpo.

[0695] As variantes bioequivalentes de anticorpos adequados para conjugados de anticorpo-fármaco revelados no presente documento podem ser construídas, por exemplo, fazendo várias substituições de resíduos ou sequências ou deletando resíduos terminais ou internos ou sequências não necessários para a atividade biológica. Por exemplo, os resíduos de cisteína não essenciais para atividade biológica podem ser deletados ou substituídos com outros aminoácidos para prevenir a formação de pontes de dissulfeto intramoleculares desnecessárias ou incorretas mediante a nova naturação. Em outros contextos, anticorpos bioequivalentes podem incluir anticorpo variantes que compreendem alterações de aminoácido que modificam as características de glicosilação dos anticorpos, por exemplo, mutações que eliminam ou removem glicosilação.

Seletividade de Espécies e Reatividade Cruzada de Espécies

[0696] De acordo com determinadas modalidades, são fornecidos no presente documento conjugados de anticorpo-

fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 que se ligam ao MSR1 humano, mas não se ligam ao MSR1 de outras espécies. As modalidades também incluem conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 que se ligam ao MSR1 humano e ao MSR1 de uma ou mais espécies não humanas. Por exemplo, os conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 revelados no presente documento podem se ligar ao MSR1 humano e podem se ligar ou não, como o caso pode ser, a um ou mais dentre MSR1 de camundongo, rato, porquinho-da-índia, hamster, gerbo, porco, gato, cachorro, coelho, cabra, ovelha, vaca, cavalo, camelo, cinomolgo, mico, rhesus ou chimpanzé. De acordo com determinadas modalidades exemplificativas, os conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 são fornecidos, os quais se ligam especificamente ao MSR1 humano e MSR1 de macaco cinomolgo (por exemplo, *Macaca fascicularis*). Outros conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos anti-MSR1 revelados no presente documento se ligam ao MSR1 humano mas não se ligam, ou se ligam apenas fracamente, ao MSR1 de macaco cinomolgo.

Anticorpos Multiespecíficos

[0697] Os anticorpos adequados para conjugados de anticorpo-fármaco revelados no presente documento podem ser monoespecíficos ou multiespecíficos (por exemplo, biespecífico). Os anticorpos multiespecíficos podem ser específicos para epítopos diferentes de um polipeptídeo-alvo ou pode conter domínios de ligação ao antígeno específicos para mais que um polipeptídeo-alvo. Consultar, por exemplo, Tutt *et al.*, 1991, *J. Immunol.* 147:60-69; Kufer *et al.*, 2004, *Trends Biotechnol.* 22:238-244. Os anticorpos revelados no

presente documento podem ser ligados a, ou coexpressos com, outra molécula funcional, por exemplo, outro peptídeo ou proteína. Por exemplo, um anticorpo ou fragmento do mesmo pode ser funcionalmente ligado (por exemplo, por acoplamento químico, fusão genética, associação não covalente ou outra forma) a uma ou mais outras entidades moleculares, como outro anticorpo ou fragmento de anticorpo para produzir um anticorpo biespecífico ou multiespecífico com uma segunda especificidade de ligação.

[0698] As modalidades incluem conjugados de anticorpo-fármaco que compreendem anticorpos biespecíficos em que um braço de uma imunoglobulina se liga a um primeiro antígeno e o outro braço da imunoglobulina é específico para um segundo antígeno. O antígeno pode ser um alvo relacionado à doença infeciosa. Como um exemplo não limitante, os conjugados de anticorpo-fármaco podem compreender anticorpos biespecíficos em que um braço de uma imunoglobulina se liga ao MSR1 humano, e o outro braço da imunoglobulina é específico para WTA ou Proteína A. Como outro exemplo não limitante, os conjugados de anticorpo-fármaco podem compreender anticorpos biespecíficos em que um braço de uma imunoglobulina se liga a WTA, e o outro braço da imunoglobulina é específico para Proteína A.

[0699] Por exemplo, o braço de ligação ao MSR1 pode compreender qualquer uma dentre uma sequência de aminoácidos HCVR/LCVR ou CDR, como estabelecido na Tabela 9 no presente documento. Em determinadas modalidades, o braço de ligação ao MSR1 se liga ao MSR1 humano e bloqueia ligação de LDL ao MSR1. Em outras modalidades, o braço de ligação ao MSR1 se liga ao MSR1 humano, mas não bloqueia a ligação de LDL

modificada ao MSR1. Em algumas modalidades, o braço de ligação ao MSR1 se liga ao MSR1 humano e ativa a sinalização de MSR1. Em outras modalidades, o braço de ligação ao MSR1 bloqueia o estímulo de receptor mediado por MSR1. As modalidades também incluem anticorpos biespecíficos em que um braço de um anticorpo se liga a um primeiro epítopo de MSR1 humano, e o outro braço do dito anticorpo se liga a um segundo epítopo distinto de MSR1 humano.

[0700] Um formato de anticorpo biespecífico exemplificativo que pode ser usado no contexto dos conjugados de anticorpo-fármaco de acordo com a presente revelação envolve o uso de um primeiro domínio C_H3 de imunoglobulina (Ig) e um segundo domínio de C_H3 de Ig, em que o primeiro e o segundo domínios de C_H3 de Ig diferente entre si em pelo menos um aminoácido, e em que pelo menos uma diferença de aminoácido reduz a ligação do anticorpo biespecífico à Proteína A em comparação a um anticorpo biespecífico que carece da diferença de aminoácido. Em uma modalidade, o primeiro domínio de C_H3 de Ig se liga à Proteína A e o segundo domínio de C_H3 de Ig contém uma mutação que reduz ou abole a ligação de Proteína A, como uma modificação de H95R (por numeração de éxon IMGT; H435R por numeração EU). O segundo C_H3 pode compreender ainda uma modificação de Y96F (por IMGT; Y436F por EU). Modificações adicionais que podem ser encontradas no segundo C_H3 incluem: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M e V82I (por IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M e V422I por EU) no caso de anticorpos IgG1; N44S, K52N e V82I (IMGT; N384S, K392N e V422I por EU) no caso de anticorpos IgG2; e Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q e V82I (por IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q e V422I por EU) no

caso de anticorpos IgG4. As variações no formato de anticorpo biespecífico descrito acima são contempladas no escopo da presente revelação.

[0701] Outros formatos biespecíficos exemplificativos que podem ser usados no contexto da presente revelação incluem, sem limitação, por exemplo, formatos biespecíficos com base em scFv ou diacorpo, fusões de IgG-scFv, domínio variável duplo (DVD)-Ig, Quadroma, botões em orifícios [knobs-into-holes], cadeia leve comum (por exemplo, cadeia leve comum com botões em orifícios, etc.), CrossMab, CrossFab, (SEED)corpo, fecho de leucina, Duocorpo, IgG1/IgG2, Fab de ação dupla (DAF)-IgG e formatos biespecíficos de Mab^2 (consultar, por exemplo, Klein *et al.* 2012, mAbs 4:6, 1-11, e referências citados no mesmo, para uma revisão dos formatos anteriormente mencionados). Os anticorpos biespecíficos também podem ser construídos usando conjugação de peptídeo/ácido nucleico, por exemplo, em que aminoácidos não naturais com reatividade química ortogonal são usados para gerar conjugados de anticorpo-oligonucleotídeo de sítio específico que, então, se autoagrupam em complexos multiméricos com composição, valência e geometria definidas. (Consultar, por exemplo, Kazane *et al.*, *J. Am. Chem. Soc*. [*Epub*: *4 de dezembro de 2012*]).

Tratamento de Combinação

[0702] Em uma modalidade de qualquer um dos acima métodos, o método compreende ainda administrar um segundo agente terapêutico.

[0703] Em uma modalidade, o segundo agente terapêutico é um segundo antibiótico.

[0704] Em uma modalidade, o segundo agente terapêutico é

um antibiótico que inclui um antibiótico contra *S. aureus* em geral e/ou MRSA em particular.

[0705] Em uma modalidade, o segundo agente terapêutico é um segundo antibiótico selecionado a partir de um aminoglicosídeo, uma beta-lactama, um macrolídeo, um peptídeo cíclico, uma tetraciclina, uma fluoroquinolina, uma fluoroquinolona e uma oxazolidinona.

[0706] Em uma modalidade, o segundo agente terapêutico é um segundo antibiótico selecionado a partir de clindamicina, novobiocina, retapamulina, daptomicina, sitafloxacina, teicoplanina, triclosano, naptfridona, radezolida, doxorrubicina, ampicilina, vancomicina, imipenem, doripenem, gemcitabina, dalbavancina e azitromicina.

[0707] As modalidades incluem composições e formulações terapêuticas que compreendem qualquer um dos anticorpos ou ADCs descritos no presente documento em combinação com um ou mais componentes terapeuticamente ativos adicionais, e métodos de tratamento que compreendem administrar tais combinações aos indivíduos que precisam das mesmas.

[0708] Os anticorpos ou ADCs revelados no presente documento podem ser coformulados com e/ou administrados em combinação com um ou mais componentes terapeuticamente ativos adicionais selecionados a partir do grupo que consiste em: inibidores de citocina, incluindo inibidores de citocina de molécula pequena e anticorpos que se ligam às citocinas, como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18 ou a seus respectivos receptores.

[0709] Os anticorpos ou ADCs revelados no presente documento também podem ser administrados e/ou coformulados em combinação com agentes anti-inflamatórios, agentes

imunomodulatórios, analgésicos, corticosteroides, esteroides, antioxidantes, inibidores de COX, cardioprotetores, quelantes metálicos, IFN-gama e/ou NSAIDs. Em algumas modalidades, os anticorpos ou ADCs podem ser administrados e/ou coformulados em combinação com anticorpos anti-PCSK9, anticorpos anti-ANGPTL3, estatinas, ezetimibe e outras terapias que diminuem lipídeos.

[0710] O componente (ou componentes) terapeuticamente ativo adicional, por exemplo, qualquer um dos agentes listados acima ou derivados dos mesmos, pode ser administrado logo antes de, simultaneamente com, ou logo após a administração de um anticorpo ou ADC revelado no presente documento; (para os fins da presente revelação, tais regimes de administração são considerados a administração de um anticorpo ou ADC “em combinação com” um componente terapeuticamente ativo adicional). As modalidades incluem composições farmacêuticas nas quais um anticorpo ou ADC revelado no presente documento é coformulado com um ou mais dentre os componentes terapeuticamente ativos adicionais como descrito em outra parte no presente documento.

EXEMPLOS

[0711] Os seguintes exemplos ilustram aspectos específicos da presente descrição. Os exemplos não devem ser interpretados como limitantes, visto que os exemplos meramente fornecem entendimento específico e prática das modalidades e de seus vários aspectos.

[0712] Como usado no presente documento, os símbolos e convenções usados nos processos, e Exemplos, no presente documento, são consistentes com aqueles usados na literatura científica contemporânea, por exemplo, o Journal of American

Chemical Society ou o Journal of Biological Chemistry, salvo caso especificado em contrário. Especificamente, porém sem limitação, as seguintes abreviações podem ser usadas nos Exemplos e ao longo do relatório descritivo:

Abreviatura	**Termo**
ADC	Conjugado de anticorpo-fármaco
Anticorpo aglicosilado	Anticorpo não tem qualquer glicano
aq	Aquoso
BARAC	Biarilazaciclo-octinona
BCN	(1*R*,8*S*,9*s*)-Biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ila
Boc	N-*terc*-butoxicarbonila
BupHTM	Thermo Scientific nº de Produto 28372, que contém 100 mM de fosfato de sódio e 150 mM de cloreto de sódio, potássio livre, o pH foi ajustado de 7,2 a 7,6-7,8 MQ, salvo caso observação contrária.
CD	Ciclodextrina
COT	Ciclo-octinol
Da	Dalton
DAR	Razão de fármaco para anticorpo.
DCM	Diclorometano
DIBAC	Dibenz[b,f]azocina, 11,12-didesidro-5,6-di-hidro- ou Dibenzociclo-octina ou Ácido dibenz[b,f]azocina-5(6H)-butanoico, 11,12-didesidro
DIBAC-Suc	Ácido dibenz[b,f]azocina-5(6H)-butanoico, 11,12-didesidro

Abreviatura	**Termo**
DIBACT	3H-Benzo[c]-1,2,3-triazolo[4,5-e][1]benzazocina, 8,9-di-hidro-
DIBO	Dibenzociclo-octina
DIFO	Ciclo-octina difluorada
DIPEA	Di-isopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI	Ionização por eletrospray
g	Gram
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio
HC	Cadeia pesada de imunoglobulina
HEK	Renal embrionária humana (células)
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
h	Horas
LC	Cadeia leve de imunoglobulina
LC	Cromatografia líquida
MC	Maleimidocaproíla
mg	Miligramas
min	Minutos
ml	Mililitros
mM	Milimolar
MMAE	Monometil auristatina E
MS	Espectrometria de massa
MSD	Detector de massa seletiva
MTG	Transglutaminase microbiana

Abreviatura	**Termo**
MW	Peso molecular
ncADC	Conjugação de fármaco de anticorpo não citotóxico
NHS	N-hidróxi succinimida
nM	nanomolar
RMN	Ressonância magnética nuclear
NOESY	Espectroscopia de efeito nuclear de Overhauser
PAB	Para-aminobenziloxi(carbonila)
PBS	10 mM de tampão de fosfato de sódio e 150 mM de cloreto de sódio
PBSg	10 mM de fosfato, 150 mM de cloreto de sódio, 5 % de glicerol
PEG	Polietilenoglicol
ppm	Partes por milhão (alteração química)
RP	Fase reversa
TA ou ta	Temperatura ambiente
SDS-PAGE	Eletroforese em gel de poliacrilamida de dodecilsulfato de sódio
SEC	Cromatografia por exclusão de tamanho
Suc	Ácido succínico
TCEP	Cloridrato de tris(2-carboxietil)fosfina
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TG	Transglutaminase
THF	Tetra-hidrofurano
TOF	Tempo de execução

Abreviatura	**Termo**
UPLC	Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência
UV	Ultravioleta
VA	Valina-Anilina
VC	Valina-citrulina
µl	Microlitros
µM	micromolar

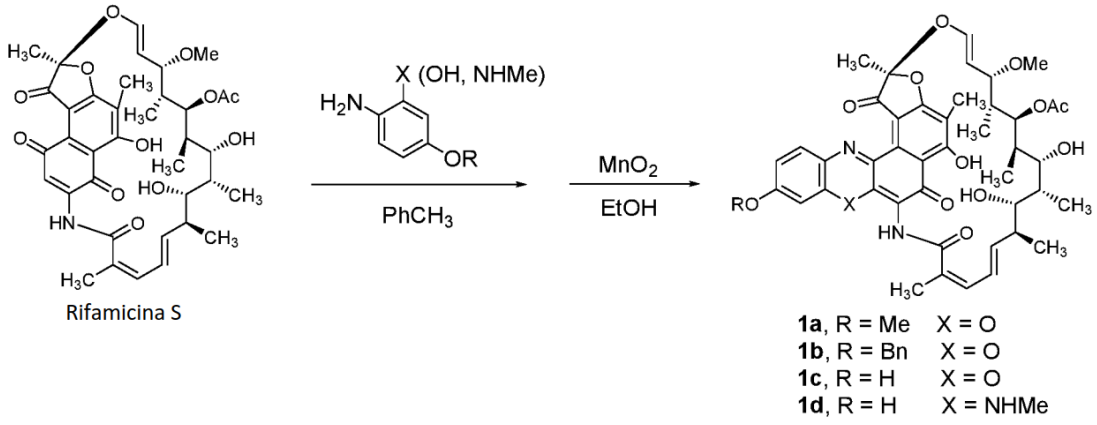
[0713] Como usado no presente documento, os símbolos e as convenções usados nesses processos, esquemas e exemplos, independentemente de uma abreviatura particular ser especificamente definida, são consistentes com aqueles usados na literatura científica contemporânea, por exemplo, o Journal of the American Chemical Society ou o Journal of Biological Chemistry.

Métodos Gerais

[0714] Todos os solventes usados foram comprados de Sigma Aldrich ou Fisher Scientific e foram usados sem purificação adicional. Rifamicina S foi comprada da Bosche Scientific. Os espectros de ^{1}H RMN foram registrados em um instrumento Varian Inova 300 MHz e 500 MHz de RMN. Os deslocamentos químicos (δ) são relatados em ppm com relação aos solventes de RMN usados para análise e são relatados como s - singleto, d - dupleto, t - tripleto, q - quarteto, dd - dupleto de dupleto, dt - dupleto de tripleto, dq - dupleto de quarteto e m - multipleto. As constantes de acoplamento (*J*) são relatadas em hertz (Hz). As purezas cromatográficas foram determinadas em sistemas Agilent 1100, 1260 Infinity, ou 1200 Series LC/MS usando colunas analíticas Chromolith® FastGradient RP-18e (50 × 2 mm, Merck KGaA, P/N 1.52007.0001)

e o seguinte método de HPLC analítico: volume de injeção de 5 ou 10 µL; taxa de fluxo 1 ml/min; 5-95 % de acetonitrila em água durante 4 min; Detector de arranjo de diodo Agilent a λ = 254 nm; temperatura ambiente. A espectrometria de massa de baixa resolução foi realizada em um sistema Agilent usando fontes de ionização por eletrospray e analisada com quadrupolo simples ou detectores de massa com prisão de íons. Exemplo 1: Síntese de análogos **1a-1d** de acordo com a revelação

[0715] O **Esquema 1**, abaixo, retrata a síntese de compostos exemplificativos **1a-1d**, de acordo com a revelação, de materiais de partida comercialmente disponíveis.



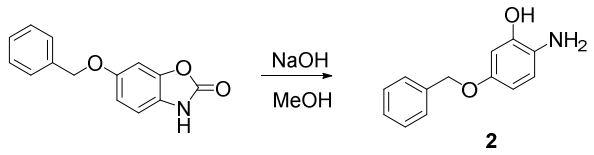
*Exemplo 1A: Análogos de 4-MeO-Fenol de Rifamicina (**1a**):*

[0716] *O procedimento de acoplamento geral do Exemplo 1 é usado para preparar o composto do título:* A uma solução de agitação sob argônio de rifamicina S (200 mg, 0,287 mmol) em 15 ml de tolueno à temperatura ambiente foi adicionado 2-amino-5-metoxifenol (44 mg, 0,316 mmol). A solução de mistura foi agitada por 3 dias à temperatura ambiente. O progresso de reação foi monitorado por LC/MS, então, a mistura foi evaporada até secar. O resíduo escuro foi

dissolvido em 10 ml de etanol, e 100 mg (1,14 mmol) de óxido de manganês (MnO_2) foi adicionado em uma porção à solução de etanol. A mistura lenta foi agitada por 15 h à temperatura ambiente. Após a filtração de materiais insolúveis usando um bloco de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 40 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 5 → 95 % de EA em hexanos) e as frações puras evaporadas e secas em vácuo que fornecem o composto do título **1a** como um sólido avermelhado escuro (85 mg, 37 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{44}H_{50}N_2O_{13}$, 814,33; encontrado 815,3 (M+H), 837,3 (M+Na). ^{1}H RMN (500 MHz; $CDCl_3$) δ 7,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,97 (dd, *J* = 12,4, 7,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,00 - 2,99 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (d, *J* = 18,1 Hz, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,70 - 1,67 (m, 1H), 1,59 - 1,54 (m, 16H), 1,53 (s, 3H), 0,96 - 0,95 (m, 3H).

*Exemplo 1B: Análogos de 4-BnO-Fenol de Rifamicina (**1b**):*

[0717] O análogo **1b** foi preparado usando intermediário **2**, em que a síntese desse é mostrada no **Esquema 2**, abaixo.



2

[0718] *Síntese de composto 2*. A mistura de 6-(benziloxi)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (500 mg, 2,07 mmol) e metanol (6 ml) foi tratada com uma solução de 1,2 g de NaOH em 6 ml de água. A suspensão foi aquecida a 90 °C durante a noite. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi tratada com HCl a 6*N* (5 ml), então, filtrada. O filtrado

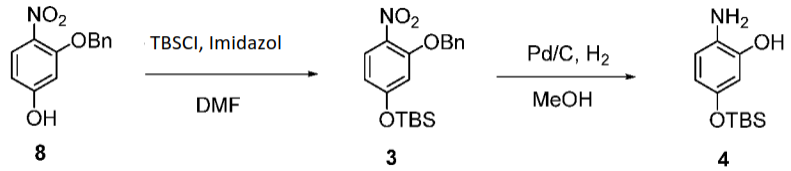
foi ajustado para gerar pH = 8-9 com $NaHCO_3$ aquoso saturado e o precipitado foi filtrado, lavado com água para gerar um sólido escuro, que foi purificado por coluna Gold RediSep de gel de sílica de 40 g (0 → 90 % de EA em hexanos) para gerar 220 mg (49 %) do composto **2**. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{13}H_{13}NO_2$, 215.09; encontrado 216,1 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6) δ 7,39 - 7,37 (m, 5H), 7,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H).

[0719] *Síntese de análogo **1b**.* A uma solução agitada de rifamicina S (20 mg, 0,0287 mmol) sob argônio em 1 ml de tolueno à temperatura ambiente foi tratada com 2-amino-5-(benziloxi)fenol **2** (6,8 mg, 0,0316 mmol). A solução foi agitada por 3 dias à temperatura ambiente e 2-amino-5-(benziloxi)fenol adicional (6,8 mg) foi adicionado. O progresso de reação foi monitorado por LC/MS. Após 5 dias, a mistura foi evaporada até secura. O resíduo escuro foi dissolvido em 3,5 ml de etanol e 10 mg (0,11 mmol) de óxido de manganês (MnO_2) foram adicionados em uma porção à solução de etanol. A mistura lenta foi agitada por 3h à temperatura ambiente. Após a filtração de materiais insolúveis usando um bloco de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 24 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 5 → 98 % de EA em hexanos) e as frações puras evaporadas e secas em vácuo que fornecem o composto do título **1b** como um sólido avermelhado escuro (8,5 mg, 33 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{50}H_{54}N_2O_{13}$, 890,36; encontrado 891,3 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 5H), 7,14 - 7,11 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,94

(s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,18 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,04 (dd, *J* = 2,0, 0,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,83 (s, 3H), 1,71 - 1,69 (m, 1H), 1,61 (d, *J* = 0,4 Hz, 9H), 1,58—1,52 (m, 6H), 1,28 (s, 1H), 0,97 (td, *J* = 1,9, 1,2 Hz, 3H), 0,79 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H).

*Exemplo 1C: Análogos de 4-OH-Fenol de Rifamicina (**1c**):*

[0720] O análogo **1c** foi preparado usando intermediário **4**, em que a síntese desse é mostrada no **Esquema 3**, abaixo.



*2-amino-5-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenol (**4**):*

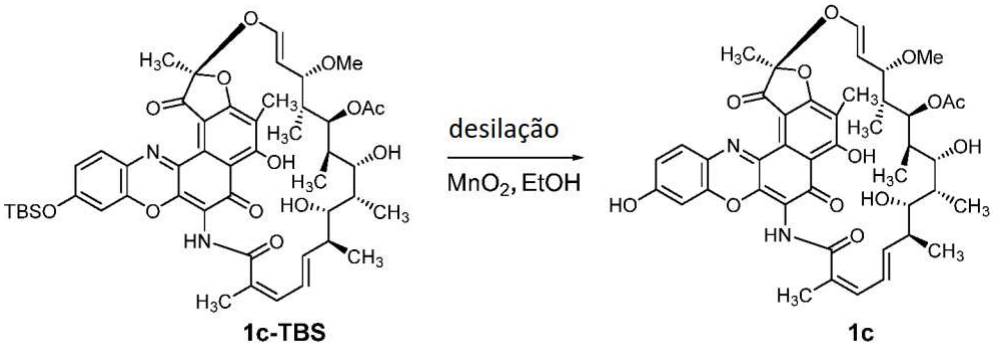
[0721] *Síntese de composto **3***. O composto **8** foi preparado a partir do produto no Exemplo 1B. À solução de 3-benziloxi-4-nitrofenol **8** (400 mg, 1,63 mmol) sob argônio em DMF (2 ml) foi adicionado TBSCl (0,247 ml, 2,44 mmol), imidazol (222 mg, 3,26 mmol) e DMAP (0,5 mg). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, então, diluída com acetato de etila (25 ml), lavada com água (2 x 10 ml), solução de salmoura (10 ml) e seca com sulfato de sódio. O produto bruto foi purificado por coluna Gold RediSep de gel de sílica de 40 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 0 → 20 % de EA em hexanos) e as frações puras evaporadas para gerar o composto desejado **3** (540 mg, 92 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{19}H_{25}N_2O_4Si$, 359,16; encontrado 382,1 (M+Na).

[0722] *Síntese de composto **4**.* À solução sob argônio de composto **3** (120 mg, 0,33 mmol) em 3 ml de metanol (desgaseificado com argônio três vezes) foi adicionado 10 %

de Pd/C (10 mg). A mistura foi novamente desgaseificada e borbulhada com hidrogênio a partir de um balão. Um balão de hidrogênio foi inserido através dos septos e a mistura foi envelhecida durante a noite. A mistura foi filtrada através de Celite e concentrada para gerar um sólido esverdeado escuro (71 mg, 90 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{12}H_{21}NO_2Si$, 239.13; encontrado 240,2 (M+H).

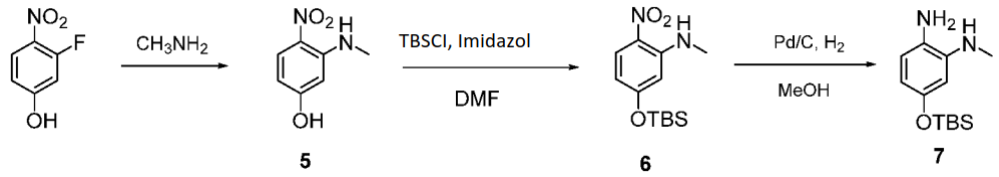
[0723] *Síntese de análogo **1c.*** A uma solução de agitação sob argônio de rifamicina S (120 mg, 0,172 mmol) em 10 ml de tolueno à temperatura ambiente foi adicionado composto **4** (46 mg, 0,192 mmol). A solução de mistura foi agitada por 3 dias à temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por LC/MS, então, a mistura foi evaporada até secar. O resíduo escuro foi dissolvido em 10 ml de etanol, e 50 mg (0,6 mmol) de óxido de manganês (MnO_2) foi adicionado em uma porção à solução de etanol. A mistura lenta foi agitada por 12 h à temperatura ambiente. Após a filtração de materiais insolúveis usando um bloco de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 24 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 5 → 95 % de EA em hexanos). As frações puras foram evaporadas e secas em vácuo que fornecem o composto do título **1c** como um sólido avermelhado escuro (48 mg, 35 %). MS: calculado para $C_{43}H_{48}N_2O_{13}$, 800,32; encontrado 801,3 (M+H), 799,2 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6) δ 11,43 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,33 - 9,32 (m, 1H), 7,82 (dt, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,02 - 7,01 (m, 1H), 6,89 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,83 (dt, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 5,25 - 5,24 (m, 1H), 4,78 - 4,77 (m, 1H), 4,14 - 4,14 (m, 1H), 3,52 (d, J =

0,8 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 3,03 (t, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 2,19 (d, *J* = 16,7 Hz, 3H), 1,99 (d, *J* = 12,2 Hz, 4H), 1,95 (t, *J* = 0,5 Hz, 4H), 1,67 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,24 (s, 2H), 0,89 (dd, *J* = 2,5, 1,1 Hz, 2H), 0,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 0,69 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H).



Exemplo 1D: Análogos de 4-OH-Fenol N-Metila de Rifamicina ***(1d):***

[0724] O análogo **1d** foi preparado usando intermediário **7**, em que a síntese desse é mostrada no **Esquema 4**, abaixo.



5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-N1-metilbenzeno-1,2-diamina ***(7):***

[0725] *Síntese de composto* ***5.*** O composto do título foi preparado usando o método revelado em Pedido Internacional PCT 2008051805. Em um tubo vedado foi colocada uma mistura de 3-fluoro-4-nitrofenila (1 g, 6,36 mmol) e 2 ml de uma solução aquosa de metilamina de 40 %. O frasco foi vedado por meio de septo, purgado com argônio e aquecido a 80 ºC em um banho de óleo por 18 h. A reação foi concluída por análise

de LCMS e resfriada à temperatura ambiente. A solução foi dissolvida pela adição de água (15-20 ml) e extraída usando acetato de etila (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi, então, lavada com água, salmoura, seca (Na_2SO_4), e, então, concentrada para gerar um produto bruto, sólido branco marrom (900 mg, 84 %) de **5**, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS (ESI, pos.): calculado para $C_7H_8N_2O_3$, 168,05; encontrado 169,1 (M+H).

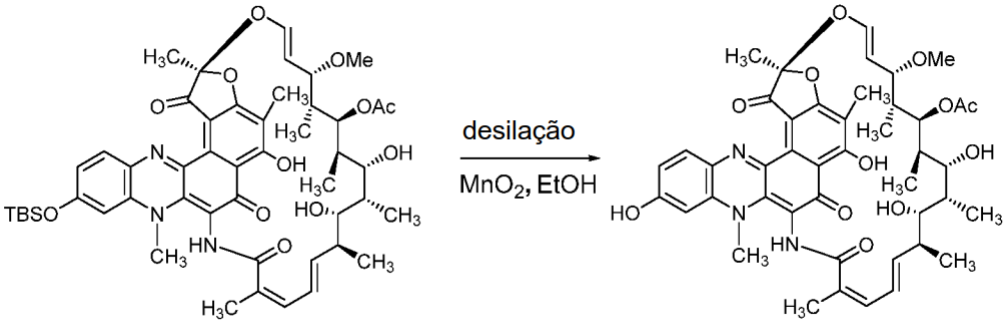
[0726] *Síntese de composto **6***. Sob argônio 3-(metilamino)-4-nitrofenol **5** (200 mg, 1,19 mmol) e imidazol (162 mg, 2,38 mmol) foram dissolvidos em DMF anidro na presença de DMAP catalítico (0,7 mg). A solução amarela agitada foi resfriada em um banho gelado e TBSCl (269 mg, 1,79 mmol) foi adicionado em uma porção à solução amarela. Após 5 min o banho foi removido e a solução foi permitida aquecer à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi extinta por solução de $NaHCO_3$ saturada e extraída com acetato de etila (2 x 25 ml). Os orgânicos combinados foram secos pela adição de Na_2SO_4 e, então, concentrados para gerar um produto bruto. O resíduo foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 24 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 0 → 90 % de EA em hexanos) e as frações puras evaporadas e, então, secas em vácuo que fornecem o composto do título **6** como um sólido amarelo (220 mg, 66 %). MS: calculado para $C_{13}H_{22}N_2O_3Si$, 282,14; encontrado 283,1 (M+H).

[0727] *Síntese de composto **7***. Sob argônio 5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-N1-metilbenzeno-1,2-diamina **6** (50 mg, 0,177 mmol) foi dissolvida em 2 ml de metanol. A solução foi desgaseificada com argônio três vezes seguido pela adição de Pd/C (5 mg). A mistura foi adicionalmente

desgaseificada com argônio e conectada a um balão de hidrogênio por meio de septo. Após 2,5 h, a análise por LC/MS a partir de uma alíquota em processo indicou que a reação foi concluída. A mistura foi filtrada através de Celite e concentrada para gerar 46 mg do composto **7** quantitativamente, que foram usados na próxima etapa instantaneamente sem purificação adicional. MS: calculado para $C_{13}H_{24}N_2OSi$, 252,17; encontrado 253,2 (M+H).

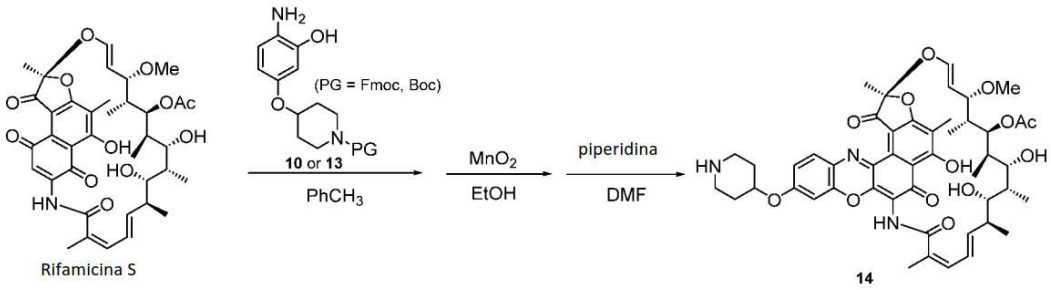
[0728] *Síntese de análogo **1d.*** A uma solução de agitação sob argônio de rifamicina S (58 mg, 0,083 mmol) em 3 ml de tolueno à temperatura ambiente foi adicionado composto **7** (21 mg, 0,083 mmol). A solução foi agitada por 2 dias à temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por LC/MS, então, a solução foi evaporada até secura. O resíduo escuro foi dissolvido em 5 ml de etanol e 10 mg de óxido de manganês (MnO_2) foi adicionado em uma porção à solução de etanol. A mistura lenta foi agitada por 12 h à temperatura ambiente. Após a filtração de materiais insolúveis usando um bloco de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 12 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 5 → 95 % de EA em hexanos) e as frações puras evaporadas, então, secas em vácuo que fornecem o composto do título **1d** como um sólido avermelhado escuro (22,3 mg, 33 %). Esse foi constatado como impuro por LC/MS, de modo que esse foi dissolvido em MeCN/água e repurificado em uma coluna aquosa Gold C18 de 15,5 g (eluição de gradiente: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos, ao longo de 20 min). As frações de produto foram combinadas, congeladas em gelo seco

e liofilizadas fornecendo o composto do título **1d** como um sólido branco (13,5 mg, 20 %). MS: calculado para $C_{44}H_{51}N_3O_{12}$, 813,35; encontrado 814,3 (M+H), 812,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6) δ 11,31 (b, *J* = 0,8 Hz, 2H), 9,41 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,79 - 6,74 (m, 1H), 6,39 - 6,37 (m, 1H), 6,19 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 6,08 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 6,02 - 5,92 (m, 1H), 5,73 (d, *J* = 26,4 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 5,09 - 5,02 (m, 2H), 4,82 (dd, *J* = 11,5, 10,2 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,59 (s, 2H), 0,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 0,70 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 0,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 0,20 - 0,18 (m, 1H), 0,07 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H).



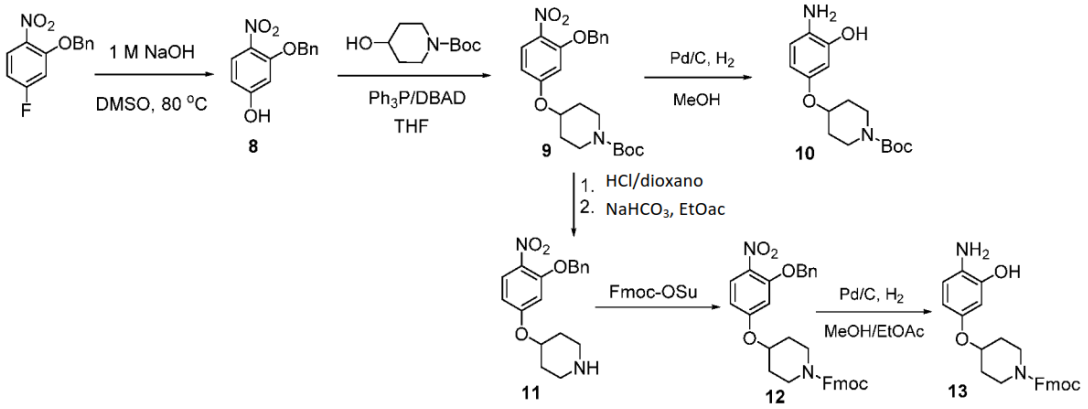
Exemplo 2: Síntese de análogo **14** de acordo com a revelação

[0729] O análogo de rifamicina **14** foi sintetizado a partir de rifamicina S como mostrado no **Esquema 5**, abaixo, e como descrito abaixo.



*Exemplo 2A: Preparação de compostos (**10** e **13**):*

[0730] Os intermediários **10** e **13** foram preparados de acordo com o **Esquema 6**, mostrado abaixo.



[0731] *Síntese de composto **8**.* O composto do título foi preparado usando um método ligeiramente modificado relatado por Otten *et. al*. (*Bioconjugate Chem*. **2001**, *12*, 76-83). A uma solução de 3-fluoro-4-nitrofenila (2,09 g, 8,45 mmol) em DMSO (10 ml) foi adicionado NaOH a 1 M (10 ml) e aquecida a 80 °C em um bloco térmico por 18 h. A reação foi concluída por LCMS e resfriada à temperatura ambiente. A reação foi acidificada com HCl a 1 M (15-20 ml) até o pH = 3-4 e a solução resultante foi extraída usando acetato de etila (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas (Na_2SO_4), e concentradas em vácuo. O óleo bruto foi, então, purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica HP de 80 g *via* ISCO (eluição de gradiente:

0 → 100 % de acetato de etila em hexanos) e as frações puras evaporadas, então, secas em vácuo que fornecem o composto do título **8** como um sólido branco amarelado (1,51 g, 73 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{13}H_{11}NO_4$, 245,1; encontrado 268,1 (M+Na), 244,1 (M-H).

[0732] *Síntese de composto **9**.* A uma solução de agitação sob argônio de composto **8** (1,51 g, 6,157 mmol) em THF (16 ml) à temperatura ambiente foram adicionados o BOC-piperidin-4-ol (1,61 g, 8,005 mmol) e PPh_3 (2,91 g, 11,083 mmol). A solução de DBAD (2,55 g, 11,083 mmol) em THF (9 ml) foi adicionada a uma mistura de reação por gotejamento. Após a agitação por 16 h, a mistura foi evaporada até secura e o resíduo foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 40 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 0 → 100 % de acetato de etila em hexanos) e as frações puras evaporadas, então, secas em vácuo que fornecem o composto do título **9** como um sólido branco amarelado (2,41 g, 91 %). MS: calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_6$, 428,2; encontrado 451,1 (M+Na).

[0733] *Síntese de composto **10**.* A uma solução desgaseificada sob argônio de composto **9** (100 mg, 0,233 mmol) em 3 ml de metanol foi adicionado 5 mg de 10 % de Pd/C. A mistura foi adicionalmente desgaseificada e conectada a um balão de hidrogênio. Após 2,5 h, a análise por LC/MS de alíquota em processo indicou que a reação foi concluída. A mistura foi filtrada através de Celite e concentrada para gerar 75 mg do composto **10** quantitativamente, que foram usados na próxima etapa instantaneamente sem purificação adicional. MS: calculado para $C_{16}H_{24}N_2O_4$, 308,17; encontrado 331,2 (M+Na), 307,1 (M-H).

[0734] *Síntese de composto **11**.* A uma solução do composto

9 (1100 mg, 2,561 mmol) em 1,4-dioxano (15 ml) foi adicionado 4 M de HCl em 1,4-dioxano (5 ml). Após a agitação por 15 h uma alíquota em processo indicou que a reação foi concluída. À solução foi adicionado dietil éter (50 ml), então, a mistura foi agitada vigorosamente por 1 h até um precipitado branco ser formado. O sólido foi filtrado e lavado com éter para gerar o sal de HCl de **11**. Ao sólido branco foi adicionado EtOAc (10 ml) e $NaHCO_3$ saturado (15 ml) até pH = 8-9 e agitado por 15 min. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo para gerar o composto **11** (372 mg, 44 %) que foi usado na próxima etapa instantaneamente sem purificação adicional. MS: calculado para $C_{18}H_{21}N_2O_4$, 328,1; encontrado 329,1 (M+H).

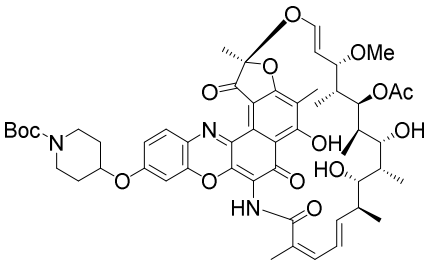
[0735] *Síntese de composto **12***. A uma solução sob argônio de composto **11** (372 mg, 1,128 mmol) em 1,4-dioxano/água (v/v, 10:1, 11 ml) foi adicionado Fmoc-OSu (399 mg, 1,184 mmol). Após a agitação por 15 h uma análise de LC/MS em processo indicou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi concentrada em vácuo para gerar o composto **12** que foi usado na próxima etapa instantaneamente sem purificação adicional. MS: calculado para $C_{33}H_{30}N_2O_6$, 550,2; encontrado 551,2 (M+H).

[0736] *Síntese de composto **13***. A uma solução sob argônio de composto **12** (72 mg, 0,131 mmol) em 2 ml de metanol e desgaseificada com argônio foi adicionado 9 mg de 10 % de Pd/C. A mistura foi adicionalmente desgaseificada com argônio e conectada a um balão de hidrogênio. Após 45 min, a análise por LC/MS a partir de uma alíquota em processo

indicou que a reação foi concluída. A mistura foi filtrada através de Celite e concentrada em vácuo para gerar 55 mg do composto **13** quantitativamente, que foi usado na próxima etapa instantaneamente sem purificação adicional. MS: calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_4$, 430,1; encontrado 431,2 (M+H).

*Exemplo 2B: Preparação de análogo **14** a partir de intermediário **10***

[0737] *Síntese de composto **14-Boc**:* A uma solução de agitação de rifamicina S (100 mg, 0,143 mmol) em 5 ml de tolueno à temperatura ambiente foi adicionado composto **10** (44 mg, 0,143 mmol). A solução de mistura foi agitada por 4 dias à temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por LC/MS até conclusão, então, a mistura foi evaporada até secar. O resíduo escuro foi dissolvido em 10 ml de etanol e 62 mg (0,715 mmol) de óxido de manganês (MnO_2) foi adicionado a uma porção à solução de etanol. A mistura lenta foi agitada por 15 h à temperatura ambiente. Após a filtração de materiais insolúveis usando bloco de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 12 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 5 % → 95 % de acetato de etila em hexanos). Após a concentração sob pressão reduzida o produto bruto (*aproximadamente* 85 % puro) foi repurificado em uma coluna aquosa Gold C18 de 50 g (eluição de gradiente: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos). As frações puras foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas para gerar **14-Boc** como um sólido avermelhado escuro (36 mg, 26 %). MS: calculado para $C_{53}H_{65}N_3O_{15}$, 983,44; encontrado 984,4 (M+H).



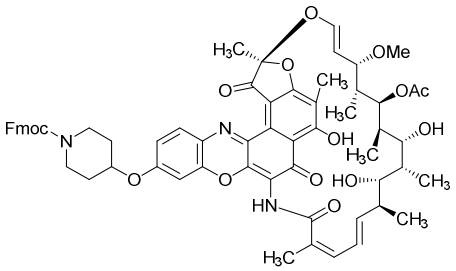
14 -Boc

[0738] *Síntese de composto **14:*** **14-Boc** (30 mg, 0,03 mmol) foi tratado com uma mistura de TFA/acetonitrila/água (0,25 ml/5 ml/5 ml) à temperatura ambiente por 20 h para gerar o composto **14**. A mistura de reação foi purificada em uma coluna aquosa Gold C18 de 15,5 g por meio de sistema ISCO (eluição de gradiente: 10 % - 100 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos, ao longo de 30 min). As frações que contêm produto foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas durante a noite fornecendo o composto do título **14** (10 mg, 37 %) como um sólido avermelhado escuro. MS: calculado para $C_{48}H_{57}N_3O_{13}$, 883,4; encontrado 884,3 (M+H).

*Exemplo 2C: Preparação de análogo **14** a partir de intermediário **13***

[0739] *Síntese de composto **14**:* A um frasco de fundo redondo com hidroxianilina **13** (55 mg, 0,1278 mmol) foram adicionados tolueno (1.5 ml) e rifamicina S (67 mg, 0,0956 mmol). A mistura de reação foi sonicada por 1 min para dissolver a mistura de reação, vedada por meio do septo de borracha, purgada com argônio e a reação agitada à temperatura ambiente. Após 2 dias outra, outra porção de hidroxianilina (45 mg, 0,1045 mmol) foi adicionada e agitada por 1 d. A reação foi concentrada em vácuo para remover tolueno, dissolvida em EtOH (6 ml) e MnO_2 (20 mg) foi

adicionado. Após a agitação por 3 d, a reação foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 40 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 0 → 100 % de acetato de etila em hexanos). As frações puras foram evaporadas e secas em vácuo fornecendo o composto do título **14-Fmoc** como um sólido avermelhado escuro (35 mg, 33 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{63}H_{67}N_3O_{15}$, 1105,4; encontrado 1106,5 (M+H), 1128,5 (M+Na).



14 -Fmoc

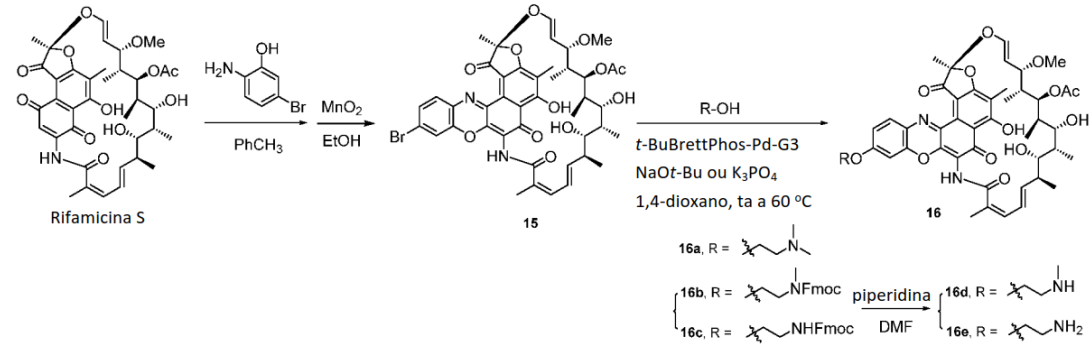
[0740] A uma solução agitada sob argônio de Fmoc-rifamicina-piperidina-O-fenol **14-Fmoc** da etapa anterior (35 mg, 0,0361 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (DMF, 1 ml), foi tratada com uma solução de 2 % de piperidina (3,5 mg, 0,2 ml, 0,0411 mmol) em DMF e a reação agitada à temperatura ambiente. Após 2 h, a reação foi purificada diretamente em uma coluna RediSep Gold C18 de 50 g por meio do sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 100 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos, ao longo de 30 min). As frações que contêm produto foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas durante a noite fornecendo o composto do título **14** como um sólido avermelhado escuro (12 mg, 43 %). MS: calculado para $C_{48}H_{57}N_3O_{13}$, 883,4; encontrado 884,3 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,23 (m, 4H), 5,99 - 6,05 (m, 2H), 5,76 - 5,85 (m, 2H), 5,18 - 5,23 (m, 2H), 4,83 - 4,95 (m, 2H), 4,80 (s

l, 2H), 4,12 (br. S,, 1H), 2,91 - 3,18 (m, 13H), 2,88 (s, 1H), 2,78 (t, *J* = 0,9 Hz, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,22 (d, *J* = 3,7 Hz, 4H), 2,15 (s, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,68 (s, 2H), 0,85 - 0,92 (m, 12H), 0,69 (s l, 9H).

Exemplo 3: Síntese de análogos **16a-16z-1** de acordo com a revelação

[0741] Os análogos de rifamicina **16a-16z-1** foram sintetizados a partir de rifamicina S como mostrado no **Esquema 7 e Esquema 7a**, abaixo, e como descrito abaixo.

Esquema 7



*Alquilação-O catalisado por Pd (**16a-16z-1**):*

[0742] *Síntese de composto **15**.* A uma solução de agitação sob argônio de rifamicina S (2,0 g, 2,87 mmol) em 80 ml de tolueno à temperatura ambiente foi adicionado 2-amino-5-bromofenol (0,54 g, 2,87 mmol). A solução foi agitada por 2 dias à temperatura ambiente. A mistura de reação foi, então, evaporada até secura e o resíduo escuro dissolvido em 20 ml de etanol e 300 mg de óxido de manganês (MnO_2) foi adicionado em uma porção à solução de etanol. A mistura lenta foi agitada sob argônio por 15 h à temperatura ambiente. Após a filtração de materiais insolúveis usando um bloco de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo

escuro foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 120 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 5 → 95 % de EA em hexanos). As frações puras foram evaporadas e secas em vácuo fornecendo o composto do título **15** como um sólido avermelhado escuro (1,6 g, 65 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{43}H_{47}BrN_2O_{13}$, 862,23; encontrado 863,1 e 865,1 (M+H), 885,1 e 888,0 (M+Na). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,92 (ddd, *J* = 3,6, 2,9, 1,8 Hz, 1H), 7,86 - 7,85 (m, 1H), 7,75 - 7,74 (m, 1H), 6,06 - 6,05 (m, 1H), 5,84 (dt, *J* = 2,6, 1,4 Hz, 2H), 5,25 - 5,23 (m, 2H), 4,80 (dt, *J* = 2,5, 1,0 Hz, 1H), 4,23 (td, *J* = 2,4, 1,0 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,10 - 3,09 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,79 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (s, 4H), 1,96 (s, 4H), 1,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,60 (dq, *J* = 2,8, 0,9 Hz, 1H), 1,48 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 0,90 (dt, *J* = 2,1, 1,1 Hz, 2H), 0,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 4H), 0,69 (dd, *J* = 2,2, 1,2 Hz, 5H).

[0743] *Síntese de composto **16a**.* Usando um método similar relatado por Buchwald S. L. *et al.* (*Org. Lett*. **2018**, *20*, 1580), um acoplamento de C-O catalisado por paládio de álcoois primários com composto **15** foi empregado para compostos do título **16a**-**16c**. A um tubo de teste acionado por forno com topo de rosca de 2 dram, equipado com uma barra de agitação, e vedado com uma tampa de rosca foi carregado composto **15** (40 mg, 0,0463 mmol, 1,00 eq.), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (42 mg, 0,462 mmol, 10 eq.), tBuBrettPhos Pd G3-paladaciclo (11,8 mg, 30 mol %), e NaO*t*-Bu (5 mg, 0,051 mmol, 1,1 eq.). O tubo de reação foi recapeado com um septo e perfurado com uma agulha fixada para evacuar e aterrada com argônio (esse processo foi

repetido duas vezes) seguido pela adição de 1,4-dioxano (2,0 ml) por meio de seringa. A reação foi aquecida a 55 °C ± 5 em um banho de óleo sob pressão de argônio por 15 h, a reação foi permitida resfriar à temperatura ambiente antes da filtração através de um bloco de Celite® e enxaguada com EtOAc. O material bruto foi concentrado em vácuo e purificado em uma coluna aquosa Gold C18 de 15,5 g (eluição de gradiente: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos). As frações de produto foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas fornecendo o composto do título **16a** como um sólido avermelhado escuro (12,5 mg, 32 %). MS: calculado para $C_{47}H_{57}N_3O_{13}$, 871,39; encontrado 872,3 (M+H), 870,2 (M-H). ^{1}H RMN (300 MHz; DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,23—7,16 (m, 2H), 6,83 (dt, *J* = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 5,9, 1,1 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 2,3, 1,5 Hz, 2H), 5,24 (dt, *J* = 1,4, 0,7 Hz, 1H), 4,83—4,75 (m, 1H), 4,24 (d, *J* = 29,9 Hz, 3H), 3,80 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,03 (t, *J* = 0,5 Hz, 3H), 2,88 (s, 1H), 2,78 (t, *J* = 0,9 Hz, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,22 (d, *J* = 3,7 Hz, 4H), 2,15 (s, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,68 (s, 2H), 0,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,69 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).

[0744] *Síntese de composto **16b**.* A um frasco seco por forno de topo de rosca de 8 ml, equipado com uma barra de agitação, e vedado com uma tampa de rosca foi carregado composto **15** (40 mg, 0,0463 mmol, 1,00 eq.), Fmoc-glicinol (131 mg, 0,463 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (16 mg, 0,4 eq.), e K_3PO_4 (20 mg, 0,0942 mmol, 2,0 eq.). O frasco de reação foi capeado com um septo de borracha, perfurado com uma agulha fixada para evacuar e aterrado com argônio (esse

processo foi repetido duas vezes), seguido pela adição de 1,4-dioxano (2,0 ml). A reação foi aquecida a 60 °C em um bloco térmico sob pressão de argônio por 15 h, em que a reação foi permitida resfriar à temperatura ambiente antes da filtração através de um bloco de Celite® e enxaguada com MeOH. O material bruto foi concentrado em vácuo e purificado em uma coluna aquosa Gold C18 de 50 g (eluição de gradiente: 5 - 100 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos). As frações de produto foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas fornecendo o composto do título **16b** como um sólido avermelhado escuro (19 mg, 38 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{60}H_{63}N_3O_{15}$, 1065,4; encontrado 1066,4 (M+H).

[0745] *Síntese de composto **16d**.* O composto **16b** da etapa anterior (26 mg, 0,0244 mmol) foi dissolvido em DMF (1 ml), tratado com uma solução de 2 % de piperidina (3,1 mg, 0,2 ml, 0,0366 mmol) em DMF e a reação agitada sob argônio à temperatura ambiente. Após 2 h, a reação foi purificada diretamente em uma coluna aquosa Gold C18 de 50 g por meio do sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 100 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos, ao longo de 30 min). As frações que contêm produto foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas durante a noite fornecendo o composto do título **16d** como sólido azul escuro (9 mg, 44 %). MS: calculado para $C_{45}H_{53}N_3O_{13}$, 843,4; encontrado 844,4 (M+H), 842,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 - 7,03 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,21 - 6,30 (m, 2H), 4,98 - 5,08 (m, 2H), 3,76 (s l, 3H), 3,43 - 3,47 (m, 1H), 3,41 (d, J = 5,37 Hz, 2H), 3,12 (s l, 1H), 2,97 - 3,04 (m, 4H), 2,39 (s l, 1H), 2,19 - 2,32 (m, 4H), 2,09 - 2,14 (m, 4H), 1,95 - 2,07 (m, 4H), 1,78 (s, 4H),

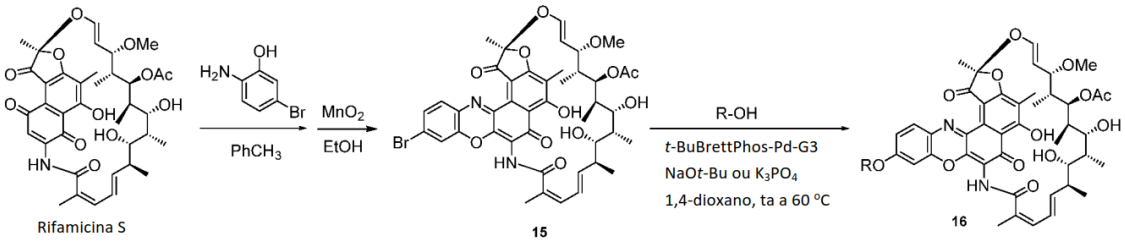
1,67 (d, *J* = 6,84 Hz, 1H), 1,31 (s l., 2H), 0,97 (s l, 8H), 0,66 - 0,85 (m, 4H), 0,08 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H), -0,26 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

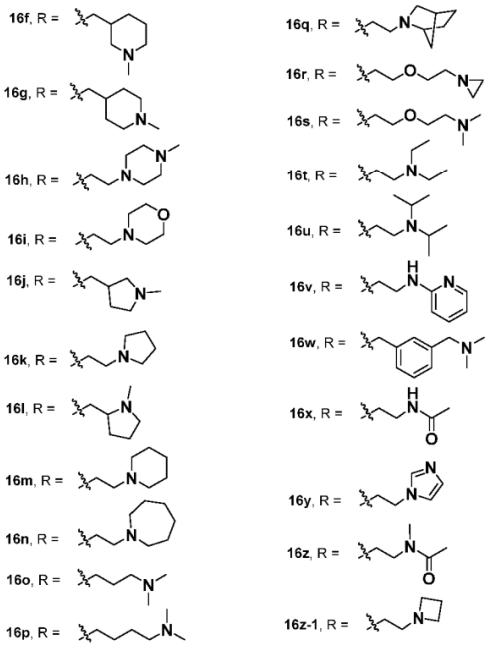
[0746] *Síntese de composto **16c**.* A um frasco seco por forno de topo de rosca de 8 ml, equipado com uma barra de agitação, e vedado com uma tampa de rosca foi carregado composto **15** (80 mg, 0,0926 mmol, 1,00 eq.), Fmoc-sarcosinol (275 mg, 0,9262 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (40 mg, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (39 mg, 0,1852 mmol, 2 eq.). O frasco de reação foi capeado com um septo de borracha, perfurado com uma agulha fixada para evacuar e aterrado com argônio (esse processo foi repetido duas vezes), seguido pela adição de 1,4-dioxano (3,0 ml) por meio de seringa. A reação foi aquecida a 60 °C em um bloco térmico sob pressão de argônio por 15 h, em que a reação foi permitida resfriar à temperatura ambiente antes da filtração através de um bloco de Celite® e enxaguada com MeOH. O material bruto foi concentrado em vácuo e purificado em uma coluna aquosa Gold C18 de 50 g (eluição de gradiente: 5 - 100 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos). As frações de produto foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas para gerar o composto do título **16c** como um sólido avermelhado escuro (49 mg, 49 %). MS: calculado para $C_{61}H_{65}N_3O_{15}$, 1079,4; encontrado 1080,5 (M+H).

[0747] *Síntese de composto **16e**.* O composto **16c** da etapa anterior (49 mg, 0,045 mmol) foi dissolvido em DMF (1 ml), tratado com uma solução de 2 % de piperidina (7,7 mg, 0,45 ml, 0,091 mmol) em DMF e a reação agitada sob argônio à temperatura ambiente. Após 2 h, a reação foi purificada diretamente em uma coluna aquosa Gold C18 de 50 g por meio

do sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 100 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos, ao longo de 30 min). As frações que contêm produto foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas durante a noite fornecendo o composto do título **16e** como um sólido azul escuro (18 mg, 46 %). MS: calculado para $C_{46}H_{55}N_3O_{13}$, 857,3; encontrado 858,3 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 7,84 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 1H), 6,88 - 6,96 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,42 (d, *J* = 10,26 Hz, 1H), 6,17 - 6,28 (m, 2H), 4,93 - 5,06 (m, 2H), 3,86 (s l, 1H), 3,66 - 3,84 (m, 8H), 3,18 - 3,31 (m, 7H), 3,10 (s l, 2H), 2,94 - 3,05 (m, 6H), 2,37 (s l, 1H), 2,25 (d, *J* = 4,88 Hz, 4H), 2,05 - 2,22 (m, 7H), 1,85 - 2,05 (m, 7H), 1,78 (s, 6H), 1,65 (s l, 1H), 1,30 (s l., 2H), 0,95 (s l, 8H), 0,82 - 0,92 (m, 4H), 0,78 (s l., 1H), 0,70 (s l, 1H), 0,03 (d, *J* = 5,86 Hz, 3H), -0,28 (d, *J* = 5,86 Hz, 3H).

Esquema 7a





[0748] *Composto **16f**:* A um frasco seco por forno de topo de rosca de 8 ml, equipado com uma barra de agitação e vedado com uma tampa de rosca foi carregado com composto **15** (40 mg, 0,0463 mmol, 1,00 eq.), (1-metilpiperidin-3-il)metanol (60 mg, 0,463 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (19 mg, 0,0222 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (20 mg, 0,0942 mmol, 2,0 eq.). O frasco de reação foi capeado com um septo de borracha. O septo foi perfurado com uma agulha fixada para evacuar e aterrado com argônio (esse processo foi repetido duas vezes) seguido pela adição de 1,4-dioxano (2,0 ml). A reação foi aquecida a 60 °C em um bloco térmico sob pressão de argônio por 15 h, em que a reação foi permitida resfriar

à temperatura ambiente antes da filtração através de um bloco de Celite® e enxaguada com MeOH. O material bruto foi concentrado em vácuo e purificado em uma coluna aquosa Gold C18 de 50 g (eluição de gradiente: 5 - 100 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos). As frações puras foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas fornecendo o composto do título **16f** como um sólido avermelhado escuro (16,2 mg, 39 %). MS: calculado para $C_{50}H_{61}N_3O_{13}$, 911,4; encontrado 912,4 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,38 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,19-7,18 (m, 2H), 6,06 (td, *J* = 2,9, 1,9 Hz, 1H), 5,86-5,80 (m, 1H), 5,24-5,21 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 1H), 4,08-4,07 (m, 2H), 3,51 (ddq, *J* = 5,7, 2,9, 1,0 Hz, 1H), 3,09 (t, *J* = 0,6 Hz, 2H), 3,02-3,01 (m, 3H), 2,77 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 2,61-2,59 (m, 1H), 2,14 (s, 6H), 2,00 (s, 3H), 1,95-1,94 (m, 3H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,66 (s, 9H), 1,50-1,47 (m, 3H), 1,37 (d, *J* = 15,9 Hz, 3H), 1,27-1,20 (m, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 0,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 0,70-0,67 (m, 3H).

[0749] *Composto **16 g**:* **16 g** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (40 mg, 0,0463 mmol, 1,00 eq.), (1-metilpiperidin-4-il)-metanol (90 mg, 0,719 mmol, 15 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (21 mg, 0,0245 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (23 mg, 0,108 mmol, 2,3 eq.) para gerar o composto do título **16 g** (5,6 mg, 13 %). MS: calculado para $C_{50}H_{61}N_3O_{13}$, 911,4; encontrado 912,4 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,01 (s l., 1H), 7,18 (s l., 1H), 6,94 (s l., 2H), 6,43 (s l., 1H), 6,23 (s l., 2H), 5,06 (s l., 1H), 5,01 (s l., 1H), 4,01 - 4,19 (m, 1H), 3,93 (s l., 1H), 3,75 (s l., 1H), 3,07 (s l., 1H), 2,86 - 3,05 (m, 7H), 2,33 - 2,45 (m, 4H), 2,30 (s l.,

4H), 2,11 - 2,20 (m, 5H), 1,98 (s l., 4H), 1,83 - 1,93 (m, 4H), 1,78 (s l., 4H), 1,48 (d, *J* = 11,72 Hz, 2H), 1,32 (d, *J* = 18,07 Hz, 1H), 0,95 (s l., 8H), 0,80 (s l., 2H), 0,03 (s l., 2H), -0,23 (s l., 2H).

[0750] *Composto **16h**:* **16h** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (40 mg, 0,0463 mmol, 1,00 eq.), 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ol (80 mg, 0,554 mmol, 12 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (20 mg, 0,0234 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (23 mg, 0,108 mmol, 2,3 eq.) para gerar o composto do título **16h** (9,6 mg, 22 %). MS: calculado para $C_{50}H_{62}N_4O_{13}$, 926,4; encontrado 927,4 (M+H), 925,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,36-9,41 (m, 1H), 7,87 (s l., 1H), 7,19 (s l., 2H), 5,81 (s l., 1H), 5,25 (s l., 1H), 4,78 (s l., 1H), 4,31 (s l., 1H), 4,23 (s l., 1H), 4,16 (s l., 1H), 3,51 (s l., 1H), 3,03 (s l., 2H), 2,86 (d, *J* = 10,75 Hz, 1H), 2,78 (s l., 1H), 2,72 (s l., 3H), 2,31 (s l., 5H), 2,14 (s l., 7H), 2,10 (s l., 1H), 2,01 (s l., 5H), 1,95 (s l., 3H), 1,90 (s l., 2H), 1,67 (s l., 3H), 1,59 (s l., 1H), 1,51 (s l., 1H), 1,26 - 1,46 (m, 1H), 1,23 (s l., 1H), 0,85 (s l., 8H), 0,79 (s l., 2H), 0,69-0,67 (m, 5H).

[0751] *Composto **16i**:* **16i** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (30 mg, 0,0347 mmol, 1,00 eq.), 2-morfolinoetan-1-ol (46 mg, 0,347 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (15 mg, 0,0173 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (15 mg, 0,0704 mmol, 2,0 eq.) para gerar 69 % (22 mg). MS: calculado para $C_{49}H_{59}N_3O_{14}$, 913,40; encontrado 914,3 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,41-9,40 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,06-6,03 (m, 1H), 5,83-5,81 (m, 1H), 5,25-5,24 (m,

1H), 4,79-4,78 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,33-4,16 (m, 3H), 3,58 (s, 5H), 3,09-3,03 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,16 (s, 4H), 1,99 (d, *J* = 29,4 Hz, 8H), 1,67 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,13 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 10H), 0,69-0,67 (m, 8H).

[0752] *Composto **16j**:* **16j** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (30 mg, 0,0347 mmol, 1,00 eq.), (1-metilpirrolidin-3-il)metanol (40 mg, 0,347 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (15 mg, 0,0173 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (15 mg, 0,0704 mmol, 2,0 eq.) para gerar 23 % (7,0 mg). MS: calculado para $C_{49}H_{59}N_3O_{13}$, 897,40; encontrado 898,4 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,39-9,38 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,05-6,03 (m, 1H), 5,86-5,80 (m, 1H), 5,25-5,23 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 3H), 2,78-2,77 (m, 1H), 2,37 (dt, *J* = 5,5, 2,7 Hz, 2H), 2,21 (d, *J* = 35,5 Hz, 6H), 1,98 (d, *J* = 31,1 Hz, 7H), 1,67-1,59 (m, 3H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 2H), 1,39-1,34 (m, 2H), 0,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 11H), 0,67 (t, *J* = 2,9 Hz, 7H).

[0753] *Composto **16k**:* **16k** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (50 mg, 0,0579 mmol, 1,00 eq.), 2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol (67 mg, 0,579 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (25 mg, 0,0289 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (25 mg, 0,1158 mmol, 2,0 eq.) para gerar 46 % (23,6 mg). MS: calculado para $C_{49}H_{59}N_3O_{13}$, 897,40; encontrado 898,4 (M+H), 896,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,38 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,05-6,03 (m, 1H),

5,82 (dd, *J* = 1,3, 0,7 Hz, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 4,81-4,79 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,09-3,03 (m, 6H), 2,85-2,78 (m, 6H), 2,18 (s, 4H), 1,99 (d, *J* = 31,9 Hz, 5H), 1,70 (s, 6H), 1,15-1,05 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 11H), 0,68 (dt, *J* = 3,6, 0,9 Hz, 9H).

[0754] *Composto **16l**:* **16l** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (50 mg, 0,0579 mmol, 1,00 eq.), (1-metilpirrolidin-2-il)metanol (67 mg, 0,579 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (25 mg, 0,0289 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (25 mg, 0,1158 mmol, 2,0 eq.) para gerar 35 % (17,7 mg). MS: calculado para $C_{49}H_{59}N_3O_{13}$, 897,40; encontrado 898,4 (M+H), 896,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,38-9,37 (m, 1H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 6,06-6,04 (m, 1H), 5,84-5,82 (m, 1H), 5,25-5,24 (m, 1H), 4,81-4,79 (m, 1H), 4,19-4,11 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,97-2,96 (m, 1H), 2,79-2,78 (m, 3H), 2,64-2,61 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (d, *J* = 32,7 Hz, 6H), 1,68 (s, 3H), 1,68-1,57 (m, 3H), 1,55-1,45 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 11H), 0,69-0,67 (m, 7H).

[0755] *Composto **16m**:* **16m** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (50 mg, 0,0579 mmol, 1,00 eq.), 2-(piperidin-1-il)etan-1-ol (75 mg, 0,579 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (25 mg, 0,0289 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (25 mg, 0,1158 mmol, 2,0 eq.) para gerar 54 % (28,3 mg). MS: calculado para $C_{50}H_{61}N_3O_{13}$, 911,42; encontrado 912,4 (M+H), 910,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,38-9,36 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,22 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 6,07-6,05 (m, 1H), 5,83-5,82 (m, 1H), 5,26-5,22 (m, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,31

(dd, *J* = 2,5, 1,0 Hz, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 3H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,69 (s, 2H), 2,44 (d, *J* = 0,7 Hz, 6H), 2,17 (s, 6H), 1,99 (d, *J* = 32,3 Hz, 5H), 1,68 (s, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,38-1,37 (m, 2H), 0,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 9H), 0,69-0,67 (m, 7H).

[0756] *Composto **16n**:* **16n** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (50 mg, 0,0579 mmol, 1,00 eq.), 2-(azepan-1-il)etan-1-ol (83 mg, 0,579 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (25 mg, 0,0289 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (25 mg, 0,1158 mmol, 2,0 eq.) para gerar 53 % (28,4 mg). MS: calculado para $C_{51}H_{63}N_3O_{13}$, 925,44; encontrado 926,5 (M+H), 924,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,42-9,34 (m, 1H), 7,85-7,84 (m, 1H), 7,16 (td, *J* = 1,8, 0,5 Hz, 2H), 6,07-6,04 (m, 1H), 5,84-5,82 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,26-4,25 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,12-3,10 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 4H), 2,89 (s, 6H), 2,89-2,76 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,15-2,14 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,58-1,54 (m, 6H), 0,86 (d, *J* = 6,5 Hz, 8H), 0,71-0,67 (m, 6H).

[0757] *Composto **16o**:* **16o** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (30 mg, 0,0347 mmol, 1,0 eq.), *N*,*N*-dimetilaminopropan-1-ol (35 mg, 0,339 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (15 mg, 0,0176 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (15 mg, 0,0707 mmol, 2,0 eq.) para gerar 55 % (17 mg). MS: calculado para $C_{48}H_{59}N_3O_{13}$, 885,4; encontrado 886,4 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,86 - 8,10 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,93 (s l., 1H), 6,43 (s l., 1H), 6,22 (s l., 2H), 5,06 (s l., 1H), 4,98 (s l., 1H), 4,24 (s l., 1H), 4,15 (s l., 1H), 3,75 (s l., 1H),

2,90 - 3,13 (m, 5H), 2,58 (s l., 2H), 2,34 (s l., 7H), 2,26 (s l., 3H), 2,09 - 2,17 (m, 4H), 2,05 (s l., 3H), 1,98 (s l., 3H), 1,82 - 1,95 (m, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,73 (s, 1H), 0,77 - 1,00 (m, 8H), 0,03 (s, 2H), -0,25 (s, 2H).

[0758] *Composto **16p**:* **16p** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (30 mg, 0,0347 mmol, 1,0 eq.), *N*,*N*-dimetilaminobutan-1-ol (40 mg, 0,341 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (15 mg, 0,0176 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (15 mg, 0,0707 mmol, 2,0 eq.) para gerar 35 % (11 mg). MS: calculado para $C_{49}H_{61}N_3O_{13}$, 899,42; encontrado 900,4 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s l., 1H), 7,18 (s l., 1H), 6,93 (s l., 1H), 6,22 (s l., 2H), 5,06 (s l., 1H), 4,99 (s l., 1H), 4,93 (s l., 1H), 4,22 (s l., 2H), 4,12 (s l., 1H), 3,83 - 3,96 (m, 1H), 3,63 - 3,83 (m, 2H), 3,08 (s l., 2H), 3,01 (d, *J* = 8,79 Hz, 5H), 2,51 (s l., 3H), 2,35 (s l., 6H), 2,28 (s l., 3H), 2,09 - 2,17 (m, 3H), 2,07 (s l., 1H), 1,98 (s l., 3H), 1,81 - 1,92 (m, 3H), 1,68 - 1,81 (m, 2H), 1,52 - 1,65 (m, 2H), 1,36 - 1,52 (m, 3H), 1,32 (d, *J* = 18,56 Hz, 2H), 0,95 (s l., 3H), 0,88 (d, *J* = 6,84 Hz, 4H) 0,04 (s, 2H), -0,24 (s, 2H).

[0759] *Composto **16q**:* **16q** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (50 mg, 0,0579 mmol, 1,00 eq.), 2-(2-azabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)etan-1-ol (82 mg, 0,579 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (25 mg, 0,0289 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (25 mg, 0,1158 mmol, 2,0 eq.) para gerar 55 % (29 mg). MS: calculado para $C_{51}H_{61}N_3O_{13}$, 923,42; encontrado 924,4 (M+H), 922,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,34-9,32 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,18-7,17

(m, 2H), 6,06-6,03 (m, 1H), 5,84-5,81 (m, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 3H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,13 (t, *J* = 2,6 Hz, 3H), 3,02-3,01 (m, 3H), 2,81-2,79 (m, 3H), 2,29 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,68 (s, 5H), 1,55-1,50 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 6H), 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 8H), 0,69-0,68 (m, 5H).

[0760] *Composto **16r**:* **16r** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (50 mg, 0,0579 mmol, 1,00 eq.), 2-(aziridin-1-il)etan-1-ol (50,4 mg, 0,579 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (25 mg, 0,0289 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (25 mg, 0,1158 mmol, 2,0 eq.) para gerar 11 % (5,6 mg). MS: calculado para $C_{51}H_{64}N_4O_{14}$, 956,44; encontrado 957,4 (M+H), 955,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,37-9,35 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 6,07-6,03 (m, 1H), 5,83-5,81 (m, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 4,78 (dq, *J* = 2,8, 0,9 Hz, 1H), 4,34-4,31 (m, 2H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,47 (d, *J* = 5,8 Hz, 5H), 3,09-3,08 (m, 2H), 3,02 (dddd, *J* = 3,6, 2,6, 2,4, 1,3 Hz, 3H), 2,78-2,77 (m, 1H), 2,71-2,70 (m, 2H), 2,63 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 2,41-2,34 (m, 8H), 2,17-2,15 (m, 3H), 2,01 (t, *J* = 0,4 Hz, 3H), 1,94 (t, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,89 (s, 2H), 1,66 (d, *J* = 0,4 Hz, 3H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 15,9 Hz, 2H), 0,86-0,84 (m, 9H), 0,69-0,67 (m, 6H).

[0761] *Composto **16s**:* **16s** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (30 mg, 0,0347 mmol, 1,0 eq.), 2-(2-(dimetilamino)etoxi)etan-1-ol (50 mg, 0,375 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (15 mg, 0,0176 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (15 mg, 0,0707 mmol, 2,0 eq.) para gerar 35 %

(11 mg). MS: calculado para $C_{49}H_{61}N_3O_{14}$, 915,4; encontrado 916,4 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 7,20 (s l., 1H), 6,96 (s l., 1H), 6,44 (s l., 1H), 6,15 - 6,32 (m, 2H), 5,07 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4,34 (s l., 2H), 4,24 (s l., 1H), 3,86 (s l., 3H), 3,78 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,69 (s l., 3H), 3,18 (s l., 1H), 3,06 - 3,15 (m, 2H), 3,02 (d, *J* = 9,77 Hz, 5H), 2,51 - 2,70 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 11,7 Hz, 6H), 2,11 (s., 3H), 1,94 - 2,07 (m, 6H), 1,90 (s l., 1H), 1,75 - 1,86 (m, 5H), 1,73 (s l., 1H), 1,67 (s l., 2H), 1,24 - 1,45 (m, 3H), 0,89- 0,96 (m, 8H), 0,06 (s, 2H), -0,20 (s, 2H).

[0762] *Composto **16t**:* **16t** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (30 mg, 0,0347 mmol, 1,0 eq.), 2-dietilaminoetan-1-ol (45 mg, 0,383 mmol, 11 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (15 mg, 0,0176 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (15 mg, 0,0707 mmol, 2,0 eq.) para gerar 14 % (4,5 mg). MS: calculado para $C_{49}H_{61}N_3O_{13}$, 899,4; encontrado 900,4 (M+H), 898,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s l., 1H), 7,26 (s l., 1H), 7,02 (s l., 1H), 6,44 (s l., 1H), 6,23 (s l., 2H), 5,10 (s l., 1H), 5,00 (s l., 2H), 4,48 (s l., 1H), 4,38 (s l., 1H), 3,77 (s l., 1H), 3,46 (s l., 2H), 3,15 (s, 4H), 3,18 (s, 3H), 3,03 (d, *J* = 9,28 Hz, 6H), 2,32 (s l., 4H), 2,09 - 2,16 (m, 4H), 1,99 (s l., 4H), 1,78 (s l., 4H), 1,38 (s l., 1H), 1,30 (s l., 10H), 0,96 (s l., 8H), 0,11 (s, 2H), -0,20 (s, 2H).

[0763] *Composto **16u**:* **16u** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (30 mg, 0,0347 mmol, 1,0 eq.), 2-di-isopropilaminoetan-1-ol (45 mg, 0,383 mmol, 11 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (15 mg, 0,0176 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (15 mg, 0,0707 mmol,

2,0 eq.) para gerar 31 % (10 mg). MS: calculado para $C_{51}H_{65}N_3O_{13}$, 927,45; encontrado 928,4 (M+H), 926,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (s l., 1H), 7,10 - 7,29 (m, 1H), 6,94 (s l., 1H), 6,23 (s l., 1H), 5,01 - 5,06 (m, 2H), 4,23 (s l., 1H), 3,18 (s l., 1H), 3,12 (s l., 2H), 2,91 - 3,06 (m, 4H), 2,31 (s l., 4H), 2,11 (s, 4H), 1,98 (s l., 4H), 1,78 (s l., 4H), 1,64 (s l., 1H), 1,28 - 1,41 (m, 2H), 1,18 (s l., 14H), 1,06 (d, *J* = 6,84 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,81 (s, 2H), 0,07 - 0,13 (m, 1H), 0,04 (s, 2H), -0,23 (s, 2H).

[0764] *Composto **16v**:* **16v** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (40 mg, 0,0463 mmol, 1,0 eq.), 2-(metil(piridin-2-il)amino)etan-1-ol (75 mg, 0,463 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (20 mg, 0,0213 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (20 mg, 0,094 mmol, 2,0 eq.) para gerar o composto do título **16v** (15,6 mg, 36 %). MS: calculado para $C_{51}H_{58}N_4O_{13}$, 934,40; encontrado 935,3 (M+H), 933,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,09 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 6,70-6,68 (m, 2H), 6,61 (td, *J* = 1,8, 0,7 Hz, 2H), 6,42-6,41 (m, 1H), 6,22-6,20 (m, 2H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,15 (s, 7H), 3,00-2,99 (m, 4H), 2,31 (s, 4H), 2,11 (s, 4H), 1,95 (d, *J* = 22,7 Hz, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,63-1,60 (m, 1H), 1,30 (s, 2H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H), 0,80-0,79 (m, 4H), -0,03 (dd, *J* = 2,4, 0,5 Hz, 2H), -0,24 (dd, *J* = 2,3, 1,1 Hz, 2H).

[0765] *Composto **16w**:* **16w** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (40 mg, 0,0463 mmol, 1,0 eq.), (2-

((dimetilamino)metil)fenil)metanol (76 mg, 0,463 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (20 mg, 0,0213 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (20 mg, 0,094 mmol, 2,0 eq.) para gerar o composto do título **16w** (5,6 mg, 18 %). MS: calculado para $C_{53}H_{61}N_3O_{13}$, 947,42; encontrado 948,4 (M+H), 946,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,05-8,04 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,53-6,48 (m, 1H), 6,24-6,22 (m, 1H), 5,51 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 5,44-5,42 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,82-3,69 (m, 2H), 3,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,31-3,11 (m, 12H), 3,03-3,01 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 5H), 2,09 (dd, *J* = 1,9, 1,0 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,77 (d, *J* = 0,5 Hz, 4H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 0,3 Hz, 1H), 0,96-0,87 (m, 5H), 0,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 0,06-0,04 (m, 3H), -0,20-0,22 (m, 2H).

[0766] *Composto **16x**:* **16x** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (40 mg, 0,0463 mmol, 1,0 eq.), *N*-(2-hidroxietil)acetamida (48 mg, 0,463 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (20 mg, 0,0213 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (20 mg, 0,094 mmol, 2,0 eq.) para gerar o composto do título **16x** (20 mg, 41 %). MS: calculado para $C_{47}H_{55}N_3O_{14}$, 885,37; encontrado 886,3 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s l., 1H), 7,18 (s, 2H), 6,94 (s l., 1H), 6,23 (s l., 1H), 5,01 - 5,06 (m, 2H), 4,14 (s l., 1H), 3,62 (s l., 4H), 2,94 - 3,18 (m, 5H), 2,31 (s l., 5H), 2,11 (s, 5H), 1,98 (s l., 10H), 1,78 (s l., 5H), 1,64 (s l., 1H), 1,28 - 1,41 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 6,84 Hz, 1H), 0,95 (s, 8H), 0,07 - 0,13 (m, 1H), 0,04 (s, 2H), -0,23 (s, 2H).

[0767] *Composto **16y**:* **16y** foi preparado usando

procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (40 mg, 0,0463 mmol, 1,0 eq.), 2-(1*H*-imidazol-1-il)etan-1-ol (52 mg, 0,463 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (20 mg, 0,0213 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (20 mg, 0,094 mmol, 2,0 eq.) para gerar o composto do título **16y** (8 mg, 8 %). MS: calculado para $C_{48}H_{54}N_4O_{13}$, 894,37; encontrado 895,3 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (s l., 1H), 7,16 - 7,26 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,58 (s l., 5H), 4,44 - 4,54 (m, 3H), 4,31 - 4,35 (m, 1H), 3,83 - 3,90 (m, 2H), 3,72 (s l., 1H), 3,66 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,33 - 3,36 (m, 1H), 3,00 (d, *J* = 8,30 Hz, 3H), 2,30 (s l., 3H), 2,00 - 2,11 (m, 4H), 1,92 - 2,00 (m, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,76 (s l., 3H), 1,70 (d, *J* = 6,84 Hz, 1H), 1,52 - 1,65 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 15,14 Hz, 2H), 1,32 - 1,41 (m, 2H), 1,11 - 1,32 (m, 3H), 0,83 - 1,00 (m, 6H), 0,09 - 0,10 (m, 1H), 0,00 (s l., 2H), -0,23 (s l., 1H).

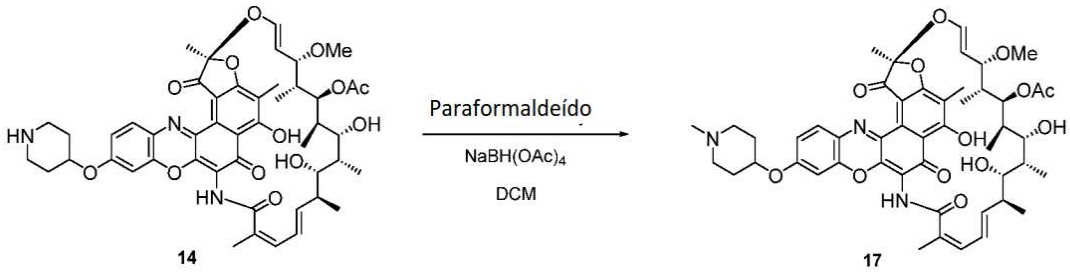
[0768] *Composto **16z**:* **16z** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (40 mg, 0,0463 mmol, 1,0 eq.), *N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilacetamida (54 mg, 0,463 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (20 mg, 0,0213 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (20 mg, 0,094 mmol, 2,0 eq.) para gerar o composto do título **16z** (6,5 mg, 16 %). MS: calculado para $C_{48}H_{57}N_3O_{14}$, 899,38; encontrado 900,4 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (s l., 1H), 7,20 (s l., 2H), 6,42 (s l., 1H), 6,22 (s l., 1H), 5,06 (s l., 1H), 4,99 (s l., 2H), 4,58 (s, 3H), 4,38 (d, *J* = 3,91 Hz, 1H), 4,31 (s l., 2H), 4,23 (s l., 2H), 3,86 (s l., 2H), 3,80 (s l., 2H), 3,74 (s l., 1H), 3,19 (s, 3H), 2,96 - 3,06 (m, 5H), 2,31 (s l., 2H), 2,20 (s, 2H), 2,11 (d, *J* = 6,84 Hz, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,97 (s l., 6H), 1,93 (s, 2H),

1,76 (s l., 3H), 1,65 (s l., 2H), 1,29 (s, 1H), 0,94 (s l., 3H), 0,10 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H), 0,03 (s l., 2H), -0,23 (s l., 2H).

[0769] *Composto **16z-1**:* **16z-1** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **15** (40 mg, 0,0463 mmol, 1,0 eq.), 2-(azetidin-1-il)etan-1-ol (47 mg, 0,463 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (20 mg, 0,0213 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (20 mg, 0,094 mmol, 2,0 eq.) para gerar o composto do título **16z-1** (8,7 mg, 21 %). MS: calculado para $C_{48}H_{57}N_3O_{13}$, 883,39; encontrado 884,4 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (s l., 1H), 4,58 (s l., 2H), 4,19 (s l., 1H), 3,83 - 3,89 (m, 1H), 3,73 - 3,82 (m, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,46 (s l., 6H), 3,00 (s l., 1H), 2,30 (s l., 4H), 2,13 - 2,22 (m, 3H), 2,10 (s l., 3H), 1,97 (s l., 3H), 1,92 (s, 8H), 1,76 (s l., 4H), 1,56 - 1,69 (m, 2H), 1,43 (s, 2H), 1,46 (s, 2H), 1,31 - 1,39 (m, 2H), 1,29 (s l., 1H), 1,24 (d, *J* = 14,17 Hz, 1H), 1,15 (d, *J* = 5,86 Hz, 1H), 0,95 (s l., 3H), 0,10 (d, *J* = 2,44 Hz, 2H), 0,03 (s l., 2H), -0,23 (s l., 1H).

Exemplo 4: Aminação Redutora

[0770] O análogo de rifamicina (**17**) foi sintetizado a partir de composto **14** pelo uso de aminação redutora como mostrado no **Esquema 8**, abaixo.

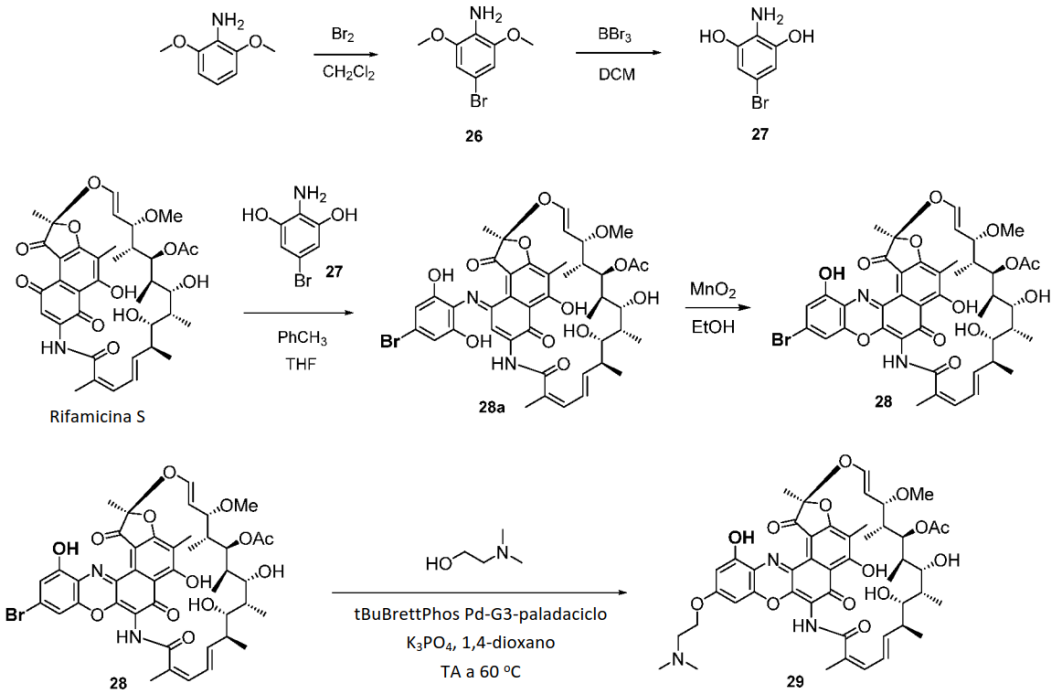


[0771] A uma solução do composto **14** (9 mg, 0,0102 mmol)

e paraformaldeído (1,52 mg, 0,051 mmol) em 1,0 ml de DCM anidro à temperatura ambiente foi adicionado $NaBH(OAc)_3$ (4,3 mmol, 0,0204 mmol). A mistura foi agitada por 1 h. O progresso de reação foi monitorado por LC/MS para gerar o produto desejado. A mistura bruta de reação foi extinta pela adição de 2-3 gotas de água. Todos os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, então, diluídos com DMSO (0,5 ml). A mistura bruta foi purificada por HPLC preparativa (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH) frações puras combinadas e liofilizadas para gerar 6 mg (66 %) de **17** como um sólido avermelhado. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{49}H_{59}N_3O_{13}$, 897,40; encontrado 898,4 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,38 (s l., 1H), 7,86 (s l., 1H), 7,17 - 7,25 (m, 4H), 6,04 (d, *J* = 6,35 Hz, 1H), 5,81 (s l., 2H), 4,79 (s l., 2H), 4,70 (s l., 2H), 4,15 (s l., 1H), 3,53 (s l., 1H), 3,30 (s l., 5H), 3,09 (s l., 3H), 3,03 (s l., 4H), 2,87 (s, 1H), 2,78 (s l., 2H), 2,58 - 2,66 (m, 6H), 2,54 (s l., 8H), 2,37 (d, *J* = 1,47 Hz, 2H), 2,15 - 2,27 (m, 20H), 2,12 (s l., 1H), 2,03 - 2,09 (m, 3H), 2,00 (s, 9H), 1,95 (s l., 10H), 1,91 (s, 3H), 1,72 (s l., 3H), 1,67 (s l., 8H), 1,58 (s, 1H), 1,50 (s l., 1H), 1,24 (s l., 2H), 0,81 - 0,94 (m, 15H), 0,78 (d, *J* = 6,84 Hz, 3H), 0,69 (s l., 9H).

Exemplo 5: Preparação de composto **29**

[0772] O análogo de rifamicina **29** foi preparado como mostrado no **Esquema 9**, abaixo, e descrito abaixo.



[0773] *Síntese do Composto **26***. A uma solução agitada de 2,6-dimetoxianilina (9,0 g, 58,7 mmol, 1,0 eq) em 350 ml de DCM anidro foi adicionado por gotejamento ao longo de 30 min uma solução de Br_2 em 50 ml de DCM anidro a 4 °C. 200 ml adicionais foram adicionados à pasta aquosa para obter uma solução semi-homogênea. A mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura marrom escuro foi resfriada a 4 °C e basificada pela adição de 1,0 M de solução de NaOH (*aproximadamente* 100 ml) a pH = 10-11. A mistura foi diluída com 200 ml de DCM e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (200 ml total). As camadas de DCM combinadas foram lavadas com água, salmoura e secas com Na_2SO_4. Após a concentração em vácuo, o produto bruto foi obtido como um sólido ligeiramente avermelhado. O resíduo foi dissolvido em DCM (8 ml) e carregado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica HP de 220 g e purificado *via* ISCO (eluição de gradiente: 5 - 95 %

de EA em hexanos), frações puras combinadas, e o solvente evaporado em vácuo. O sólido foi triturado com DCM e hexanos e filtrado. O sólido branco foi seco em vácuo fornecendo o composto do título **26** como um sólido branco (9,4 g, 70 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_8H_{10}BrNO_2$, 230,99; encontrado 231,9 e 234,0 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; $CDCl_3$) δ 6,66 (s, 2H), 3,84 (s, 6H).

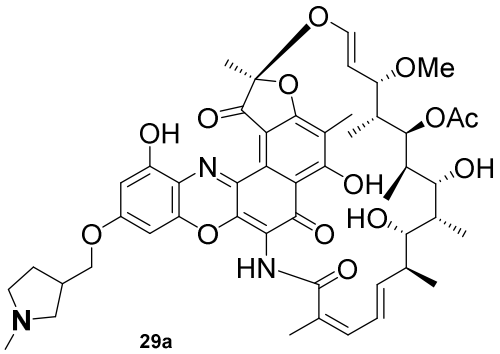
[0774] *Síntese do Composto **27***. O composto **26** (2,2 g, 9,47 mmol, 1,0 eq) foi dissolvido em 10 ml de DCM anidro e uma solução de BBr_3 foi adicionada por gotejamento ao longo de 10 min (10 ml, 1,0 M de solução em DCM) a 4 ^{o}C. A reação foi exotérmica e produziu um precipitado. Uma quantidade adicional de BBr_3 (9 ml, 94,7 mmol, 10 eq) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A suspensão avermelhada foi verificada por LC/MS para confirmar o produto desejado. A mistura de reação foi transferida para um frasco de 250 ml e resfriada a 4 ^{o}C. A mistura foi cuidadosamente extinta com água seguido por tratamento com solução de $NaHCO_3$ aquoso saturado para gerar a pH = 7-8. A mistura foi extraída com DCM e a camada aquosa resfriada a 4 ^{o}C para gerar um precipitado marrom escuro. A mistura foi filtrada e o sólido marrom foi dissolvido em 10 ml de metanol e seco em Na_2SO_4 para fornecer o produto desejado **27** (1,9 g, 100 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_6H_6BrNO_2$, 202,96; encontrado 204,0 e 206,1 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; CD_3OD) δ 6,45 (s, 2H), 4,87 (s, 2H).

[0775] *Síntese do Composto **28***. A uma solução agitada do composto **27** (0,146 g, 0,72 mmol) em a mistura de tolueno (20 ml) e THF (20 ml) à temperatura ambiente foi adicionado rifamicina S (0,5 g, 0,72 mmol). A solução foi agitada por

3 dias à temperatura ambiente para gerar o produto desejado. Os solventes foram removidos em vácuo, o resíduo escuro foi dissolvido em 10 ml de etanol seguido por 100 mg de dióxido de manganês (MnO_2). A mistura lenta foi agitada por 5 h à temperatura ambiente. Após a filtração de materiais insolúveis usando um bloco de Celite, o filtrado foi evaporado em vácuo. O resíduo escuro foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 120 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 5 - 95 % de EA em hexanos). As frações puras combinadas e evaporadas em vácuo fornecendo o composto do título **28** como um sólido avermelhado escuro (270 mg, 43 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{43}H_{47}BrN_2O_{13}$, 878,23; encontrado 879,2 e 880,2 (M+H), 878,1 e 879,1 (M-1). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6) δ 10,22 (s l., 1H), 9,52 (s l., 1H), 7,43 (s l., 1H), 7,35 (s l., 1H), 6,04 (s l., 1H), 5,83 (s l., 2H), 5,21 (d, *J* = 6,35 Hz, 2H), 4,89 (t, *J* = 10,50 Hz, 1H), 4,16 (s l., 1H), 3,51 (s l., 1H), 3,15 (s l., 2H), 3,02 (s l., 4H), 2,80 (t, *J* = 8,55 Hz, 1H), 2,21 (s l., 3H), 2,08 (s l., 1H), 1,96 (s, 4H), 1,99 (s, 4H), 1,78 (s l., 1H), 1,71 (s l., 3H), 1,60 (s l., 1H), 1,47 (s l., 1H), 0,84 (d, *J* = 6,84 Hz, 6H), 0,69 (s l., 6H).

[0776] *Síntese do Composto **29***. A um frasco seco por forno de topo de rosca de 8 ml, equipado com uma barra de agitação foi carregado com composto **15** (60 mg, 0,069 mmol, 1,00 eq), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (61 mg, 0,69 mmol, 10 eq), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (31 mg, 0,0345 mmol, 0,5 eq), e K_3PO_4 (30 mg, 0,141 mmol, 2,0 eq.). O frasco de reação foi capeado com um septo de borracha. O septo foi perfurado com uma agulha fixada para evacuar e aterrado com argônio (esse processo foi repetido duas vezes) seguido pela adição de

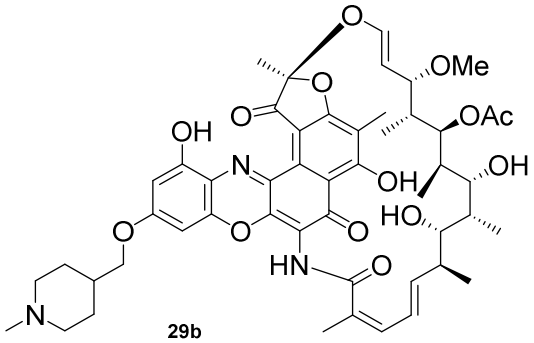
1,4-dioxano (1.5 ml). A reação foi aquecida a 60 °C sob pressão de argônio por 15 h, a reação foi permitida resfriar à temperatura ambiente, filtrada através de um bloco de Celite®, e enxaguada com MeOH. O material bruto foi concentrado em vácuo e purificado em uma coluna aquosa C18 de 50 g (eluição de gradiente: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos). As frações de produto foram combinadas e liofilizadas fornecendo o composto do título **29** como um sólido avermelhado escuro (21 mg, 35 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{47}H_{57}N_3O_{14}$, 887,38; encontrado 888,3 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6) δ 10,12 (s l., 1H), 9,39 (s l., 1H), 6,75 (s l., 1H), 6,70 (s l., 1H), 6,03 (s l., 1H), 5,77 (d, *J* = 15,14 Hz, 1H), 5,21 (s l., 1H), 4,83 - 4,90 (m, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 2H), 4,08 (s l., 1H), 3,53 (s l., 1H), 3,29 (s, 1H), 3,16 (s l., 1H), 3,03 (s l., 3H), 2,87 (s l., 1H), 2,79 (s l., 1H), 2,62 - 2,71 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,19 (s l., 3H), 1,93 - 2,11 (m, 7H), 1,91 (s, 1H), 1,76 (s l., 1H), 1,69 (s l., 3H), 1,53 - 1,65 (m, 1H), 1,50 (s l., 1H), 1,32 - 1,45 (m, 1H), 0,76 - 0,94 (m, 6H), 0,68 (s l., 5H).



29a

[0777] *Composto **29a**:* **29a** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **29**: O composto **28** (50 mg, 0,0568 mmol, 1,00 eq.), (1-metilpirrolidin-3-

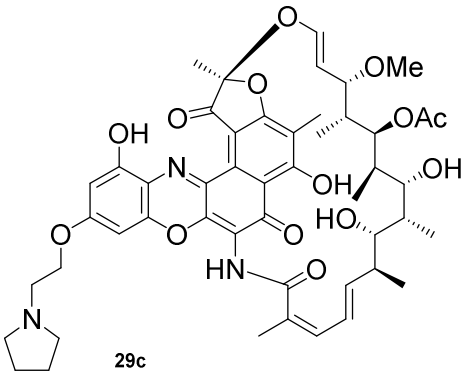
il)metanol (65 mg, 0,568 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (24 mg, 0,0284 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (24 mg, 0,115 mmol, 2,0 eq.) para gerar 19 % (9,8 mg). MS: calculado para $C_{49}H_{59}N_3O_{14}$, 913,40; encontrado 914,4 (M+H), 912,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,38-9,34 (m, 1H), 6,74-6,64 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,02-6,00 (m, 1H), 5,80-5,78 (m, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,03 (dd, *J* = 3,2, 1,1 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,78 (tdd, *J* = 2,8, 1,5, 0,6 Hz, 3H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,18 (s, 6H), 1,97 (d, *J* = 16,7 Hz, 5H), 1,69 (t, *J* = 0,4 Hz, 3H), 1,53-1,51 (m, 2H), 0,85 (dt, *J* = 2,6, 1,3 Hz, 11H), 0,69-0,67 (m, 4H).



29b

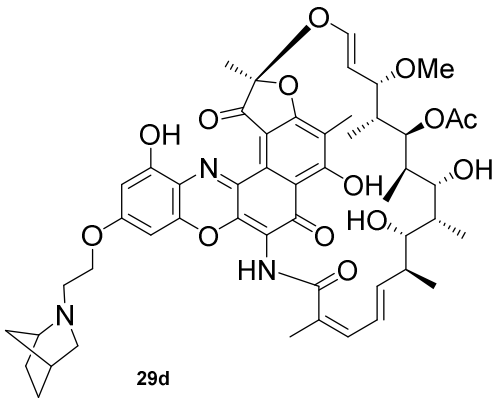
[0778] *Composto **29b**:* **29b** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **29**: O composto **28** (60 mg, 0,068 mmol, 1,00 eq.), (1-metilpiperidin-4-il)metanol (88 mg, 0,683 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (29 mg, 0,034 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (29 mg, 0,136 mmol, 2,0 eq.) para gerar 9,5 % (6,0 mg). MS: calculado para $C_{50}H_{61}N_3O_{14}$, 927,42; encontrado 928,4 (M+H), 926,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 8,84 (dd, *J* = 1,5, 0,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,29-6,26 (m, 1H), 6,21-6,18 (m, 1H), 5,67 (t, *J* = 0,6 Hz, 1H), 5,00-

4,99 (m, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,81-3,79 (m, 4H), 2,85 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 2,75-2,72 (m, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,12 (t, *J* = 5,7 Hz, 6H), 1,93 (d, *J* = 9,7 Hz, 4H), 1,81 (ddd, *J* = 3,6, 3,0, 1,4 Hz, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,66 (s, 6H), 1,37-1,34 (m, 5H), 0,88-0,85 (m, 7H), 0,69-0,64 (m, 4H).



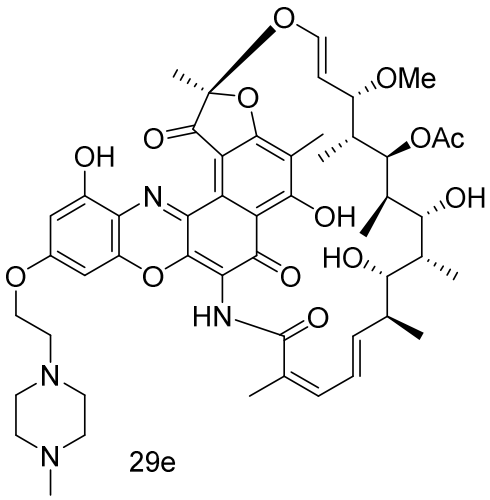
29c

[0779] *Composto **29c**:* **29c** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **29**: O composto **28** (60 mg, 0,068 mmol, 1,00 eq.), 2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol (88 mg, 0,682 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (29 mg, 0,034 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (29 mg, 0,136 mmol, 2,0 eq.) para gerar 26 % (16,2 mg). MS: calculado para $C_{49}H_{59}N_3O_{14}$, 913,40; encontrado 914,4 (M+H), 912,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,40-9,39 (m, 1H), 6,77-6,76 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 6,02-6,00 (m, 1H), 5,78-5,76 (m, 1H), 5,21-5,19 (m, 1H), 4,86 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 4,08-4,06 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,03 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,86 (d, *J* = 0,4 Hz, 3H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 4H), 2,18 (s, 8H), 1,97 (d, *J* = 18,7 Hz, 7H), 1,70 (s, 7H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,51-1,46 (m, 1H), 0,84 (d, *J* = 5,8 Hz, 7H), 0,67 (dt, *J* = 1,5, 0,7 Hz, 5H).



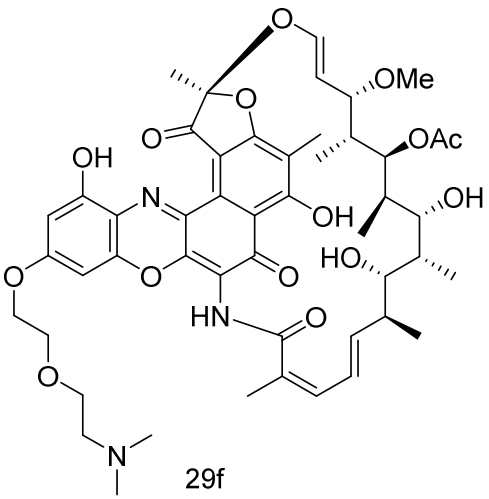
29d

[0780] *Composto **29d**:* **29d** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **29**: O composto **28** (60 mg, 0,068 mmol, 1,00 eq.), 2-(2-azabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)etan-1-ol (96 mg, 0,682 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (29 mg, 0,034 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (29 mg, 0,136 mmol, 2,0 eq.) para gerar 37 % (23,7 mg). MS: calculado para $C_{51}H_{61}N_3O_{14}$, 939,42; encontrado 940,5 (M+H), 938,3 (M-H). ^1H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,37-9,35 (m, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,04-6,00 (m, 1H), 5,79 (tdd, *J* = 3,6, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H), 4,19-4,16 (m, 2H), 4,07-4,05 (m, 2H), 3,54-3,52 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,86-2,80 (m, 3H), 2,80-2,77 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,18 (s, 7H), 1,98-1,91 (m, 8H), 1,69 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 1,58 (ddd, *J* = 5,0, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,42-1,40 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 2H), 0,85 (dt, *J* = 2,2, 1,1 Hz, 9H), 0,68-0,67 (m, 5H).



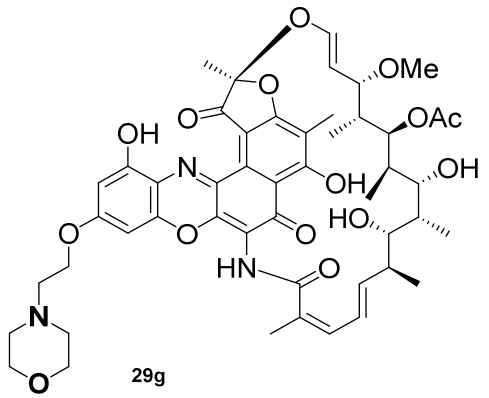
29e

[0781] *Composto **29e**:* **29e** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **29**: O composto **28** (60 mg, 0,068 mmol, 1,00 eq.), 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ol (100 mg, 0,693 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (30 mg, 0,0351 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (30 mg, 0,141 mmol, 2,0 eq.) para gerar 15 % (9,8 mg). MS: calculado para $C_{50}H_{62}N_4O_{14}$, 942,43; encontrado 943,4 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,53 - 6,63 (m, 2H), 6,24 (s l., 1H), 4,99 - 5,11 (m, 2H), 4,27 - 4,40 (m, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,01 (d, *J* = 8,30 Hz, 4H), 2,89 (s l., 2H), 2,56 - 2,68 (m, 6H), 2,46 (s l., 1H), 2,32 (s, 8H), 2,12 (s l., 3H), 2,06 (s, 1H), 1,92 - 2,04 (m, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,31 (s l., 3H), 1,03 (s l., 1H), 0,95 (s, 8H), 0,81 (s, 4H), 0,01 (s, 2H), -0,28 (s, 2H).



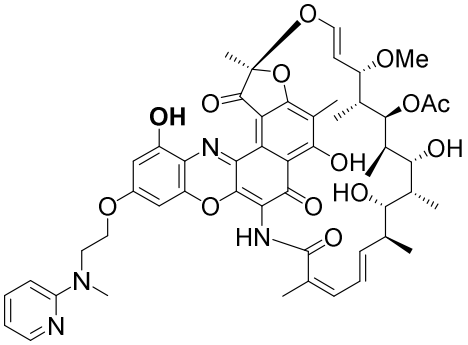
29f

[0782] *Composto **29f**:* **29f** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **29**: : O composto **28** (60 mg, 0,068 mmol, 1,00 eq.), 2-(2-(dimetilamino)etoxi)etan-1-ol (100 mg, 0,693 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (30 mg, 0,0351 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (30 mg, 0,141 mmol, 2,0 eq.) para gerar 11 % (7,1 mg). MS: calculado para $C_{49}H_{61}N_3O_{15}$, 931,41; encontrado 932,3 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,49 - 6,59 (m, 2H), 6,21 (s l., 1H), 4,95 - 5,07 (m, 2H), 4,24 - 4,40 (m, 2H), 3,87 (s l., 3H), 3,72 (s l., 3H), 3,00 (d, *J* = 8,79 Hz, 5H), 2,67 (d, *J* = 4,88 Hz, 3H), 2,36 (s, 10H), 2,30 (s, 5H), 2,11 (s, 5H), 1,99 (s, 5H), 1,82 (s, 4H), 1,30 (s, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,00 (s, 2H), -0,30 (s, 2H).



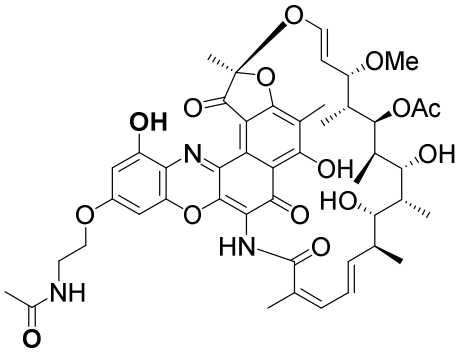
29g

[0783] *Composto **29 g**:* **29 g** foi preparado usando o procedimento geral como descrito para **29**: O composto **28** (50 mg, 0,0568 mmol, 1,00 eq.), 2-morfolinoetan-1-ol (75 mg, 0,568 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (24 mg, 0,028 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (24 mg, 0,115 mmol, 2,0 eq.) para gerar 12 % (5,8 mg). MS: calculado para $C_{49}H_{59}N_3O_{15}$, 929,39; encontrado 930,4 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 10,14-10,11 (m, 1H), 9,38-9,31 (m, 1H), 6,76-6,59 (m, 1H), 6,34-6,20 (m, 1H), 6,04-6,01 (m, 1H), 5,79-5,76 (m, 2H), 5,21 (td, *J* = 2,0, 1,1 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,06-4,05 (m, 1H), 3,57 (s, 6H), 3,15 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 3,03 (d, *J* = 1,5 Hz, 4H), 2,86 (s, 1H), 2,71 (dt, *J* = 2,0, 1,5 Hz, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 15,3 Hz, 6H), 1,69 (s, 3H), 1,60-1,59 (m, 3H), 1,50-1,44 (m, 3H), 1,37 (s, 1H), 1,24 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 1,15-1,14 (m, 1H), 0,85 (td, *J* = 1,9, 0,8 Hz, 6H), 0,67 (dtd, *J* = 4,1, 2,1, 0,9 Hz, 4H).



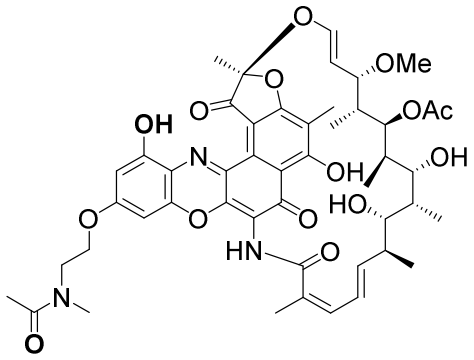
[0784] *Composto **29h**:* **29h** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **29**: O composto **28** (40 mg, 0,0454 mmol, 1,0 eq.), 2-(metil(piridin-2-il)amino)etan-1-ol (69 mg, 0,454 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (20 mg, 0,0223 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (20 mg, 0,0921 mmol, 2,0 eq.) para gerar **29h** (5,6 mg,

13 %). MS: calculado para $C_{51}H_{58}N_4O_{14}$, 950,39; encontrado 951,3 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; , CD_3OD): δ 8,07 (d, *J* = 3,91 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,08 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 6,59 - 6,66 (m, 2H), 6,44 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 10,26 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 11,72 Hz, 1H), 5,13 - 5,18 (m, 2H), 4,58 (s, 5H), 4,30 (d, *J* = 6,35 Hz, 2H), 4,22 (dd, *J* = 2,93, 5,86 Hz, 1H), 4,00 (t, *J* = 5,62 Hz, 2H), 3,86 (d, *J* = 10,26 Hz, 1H), 3,35 (s l., 2H), 3,13 (s, 2H), 2,95 - 3,03 (m, 3H), 2,11 - 2,17 (m, 2H), 2,03 - 2,11 (m, 4H), 1,92 - 2,00 (m, 8H), 1,71 (s l., 1H), 1,42 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,35 Hz, 2H), 1,22 - 1,32 (m, 5H), 0,85 - 1,00 (m, 3H), 0,33 (d, *J* = 6,84 Hz, 2H), 0,09 - 0,10 (m, 1H), -0,33 (d, *J* = 7,33 Hz, 2H).

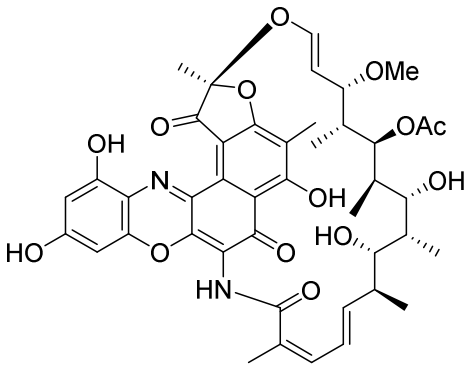


[0785] *Composto **29i**:* **29i** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **29**: O composto **28** (40 mg, 0,0454 mmol, 1,0 eq.), 2*N*-(2-hidroxietil)acetamida (47 mg, 0,454 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (20 mg, 0,0227 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (20 mg, 0,0939 mmol, 2,0 eq.) para gerar **29i** (12,2 mg, 31 %). MS: calculado para $C_{47}H_{55}N_3O_{15}$, 901,36; encontrado 902,3 (M+H), 900,3 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; CD_3OD): 6,65 - 6,84 (m, 1H), 6,43 - 6,64 (m, 3H), 6,31 - 6,43 (m, 1H), 6,07 - 6,28 (m, 2H), 4,92 - 5,10 (m, 2H), 4,08 - 4,24 (m, 4H), 3,62 (s l., 5H), 2,91 - 3,09

(m, 4H), 2,29 (s, 5H), 2,11 (s l., 5H), 2,04 (s, 2H), 1,90 - 2,02 (m, 7H), 1,82 (s, 5H), 0,91 (s l., 5H), 0,10 (s, 3H), -0,34 (s, 2H).



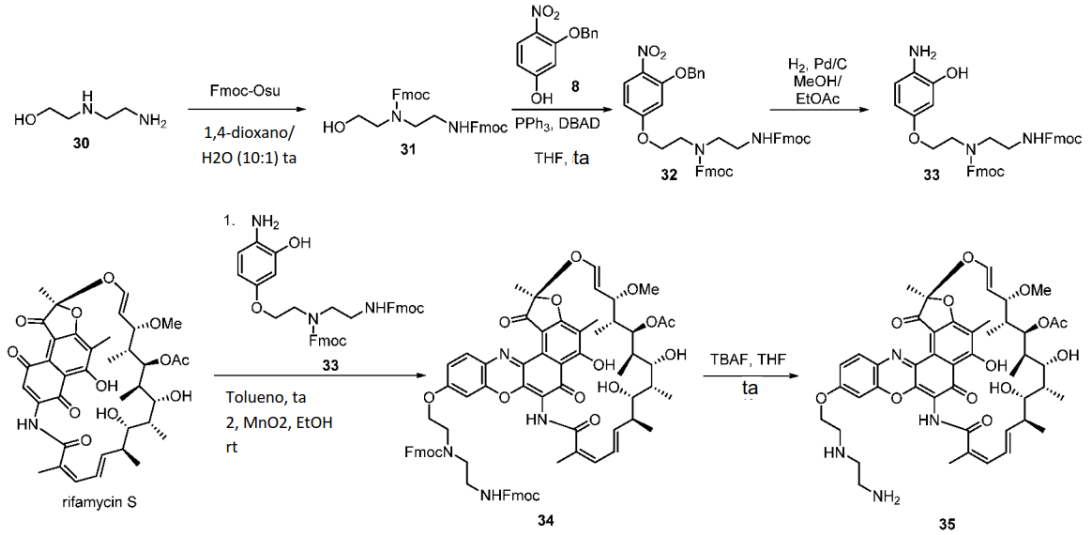
[0786] *Composto **29j**:* **29j** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **29**: O composto **28** (40 mg, 0,0454 mmol, 1,0 eq.), *N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilacetamida (53 mg, 0,454 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (20 mg, 0,0227 mmol, 0,5 eq.), e K_3PO_4 (20 mg, 0,0939 mmol, 2,0 eq.) para gerar **29j** (7 mg, 17 %). MS: calculado para $C_{48}H_{57}N_3O_{15}$, 915,38; encontrado 916,3 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 6,45 - 6,68 (m, 2H), 6,30 - 6,45 (m, 1H), 6,11 - 6,30 (m, 1H), 5,09 - 5,34 (m, 1H), 4,95 - 5,09 (m, 5H), 4,58 (s, 3H), 4,18 - 4,40 (m, 2H), 3,73 - 3,90 (m, 2H), 3,14 - 3,23 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 9,28 Hz, 6H), 2,31 (s l., 5H), 2,10 (s, 5H), 2,13 (s, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,98 (s l., 3H), 1,93 (s, 1H), 1,81 (s, 6H), 0,79 - 1,02 (m, 6H), -0,10 - 0,04 (m, 2H), -0,21 - 0,41 (m, 2H).



[0787] *Composto **29k**:* **29k** foi o subproduto para todos os C-O ao longo da reação de acoplamento que começa com o composto **28**. MS: calculado para $C_{43}H_{48}N_2O_{14}$, 816,3; encontrado 817,3 (M+H), 839,3 (M+Na). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 10,09 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,77 (s l., 2H), 5,20 (s l., 1H), 4,81 - 4,88 (m, 2H), 4,05 (s l., 1H), 3,48 - 3,54 (m, 1H), 3,16 (s l., 1H), 3,02 (s l., 3H), 2,97 (s l., 1H), 2,77 (s l., 1H), 2,51 - 2,54 (m, 1H), 2,12 - 2,21 (m, 4H), 2,00 (s l., 1H), 1,92 - 1,98 (m, 5H), 1,90 (s, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,61 - 1,71 (m, 6H), 1,43 - 1,61 (m, 3H), 1,22 - 1,24 (m, 1H), 0,83 (d, *J* = 6,35 Hz, 2H), 0,66 (s l., 3H), 0,06 (d, *J* = 0,98 Hz, 1H).

Exemplo 6: Preparação de composto **35**

[0788] O análogo de rifamicina **35** foi sintetizado a partir de rifamicina S como mostrado no **Esquema 10**, abaixo, e descrito abaixo.



[0789] *Síntese de composto **31**.* A uma solução do composto **30** (200 mg, 1,920 mmol) sob argônio em 1,4-dioxano/água (v/v, 10:1, 11 ml) foi adicionado Fmoc-OSu (1360 mg, 4,032 mmol). Após a agitação por 5 h uma análise de LC/MS indicou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi tratada com $NaHCO_3$ saturado (5 ml) e extraída com EtOAc (3 X 15 ml). A camada orgânica combinada foi, então, tratada com salmoura (10 ml), seca (Na_2SO_4) e concentrada em vácuo para gerar o composto cru **31** como uma espuma branca (800 mg, 76 %), que foi usada na próxima etapa instantaneamente sem purificação adicional. MS: calculado para $C_{34}H_{32}N_2O_5$, 548,2; encontrado 549,2 (M+H).

[0790] *Síntese de composto **32**.* A uma solução de agitação do composto **8** (160 mg, 0,652 mmol) sob argônio em THF (2 ml) à temperatura ambiente foram adicionados o álcool **31** (432 mg, 0,788 mmol) e PPh_3 (308 mg, 1,174 mmol). Então, uma solução de DBAD (270 mg, 1,174 mmol) em THF (1 ml) foi adicionada à mistura de reação por gotejamento. Após a agitação por 15 h, a mistura foi evaporada até secura e o resíduo foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 40 g *via* ISCO

(eluição de gradiente: 0 - 100 % de acetato de etila em hexanos), e as frações puras evaporadas e secas em vácuo fornecendo o composto do título **32** como um sólido branco amarelado (286 mg, 56 %). MS: calculado para $C_{47}H_{41}N_3O_8$, 775,3; encontrado 776,3 (M+H), 798,2 (M+Na).

[0791] *Síntese de composto **33**.* A uma solução sob argônio de composto **32** (220 mg, 0,284 mmol) em 5 ml de metanol/EtOAc (2:3) e desgaseificado com argônio foi adicionado 31 mg de 10 % de Pd/C. A mistura foi adicionalmente desgaseificada com argônio e conectada a um balão de hidrogênio. Após 2 h, a análise por LC/MS a partir de uma alíquota em processo indicou que a reação foi concluída. A mistura foi filtrada através de Celite e concentrada para gerar 150 mg do composto **33** (85 % puro por LC/MS) como óleo amarelado, que foi usado na próxima etapa instantaneamente sem purificação adicional. MS: calculado para $C_{40}H_{37}N_3O_6$, 655,3; encontrado 656,3 (M+H).

[0792] *Síntese de composto **34**.* A um frasco de fundo redondo com hidroxianilina **33** (150 mg, 0,194 mmol, 85 % puro), foram adicionados tolueno (2 ml) e rifamicina S (129 mg, 0,185 mmol). A mistura de reação foi sonicada por 1 min para dissolver a mistura de reação, vedada por meio do septo de borracha, purgada com argônio e a reação agitada à temperatura ambiente. Após 1 dia outra porção de hidroxianilina **33** (45 mg, 0,059 mmol, 86 % puro, sintetizada usando o mesmo procedimento descrito anteriormente) em tolueno (2 ml) foi adicionada e agitada por 5 d. A reação foi concentrada em vácuo para remover tolueno, dissolvida em EtOH (4 ml) e MnO_2 (20 mg) foi adicionado. Após a agitação por 4 d, a reação foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de

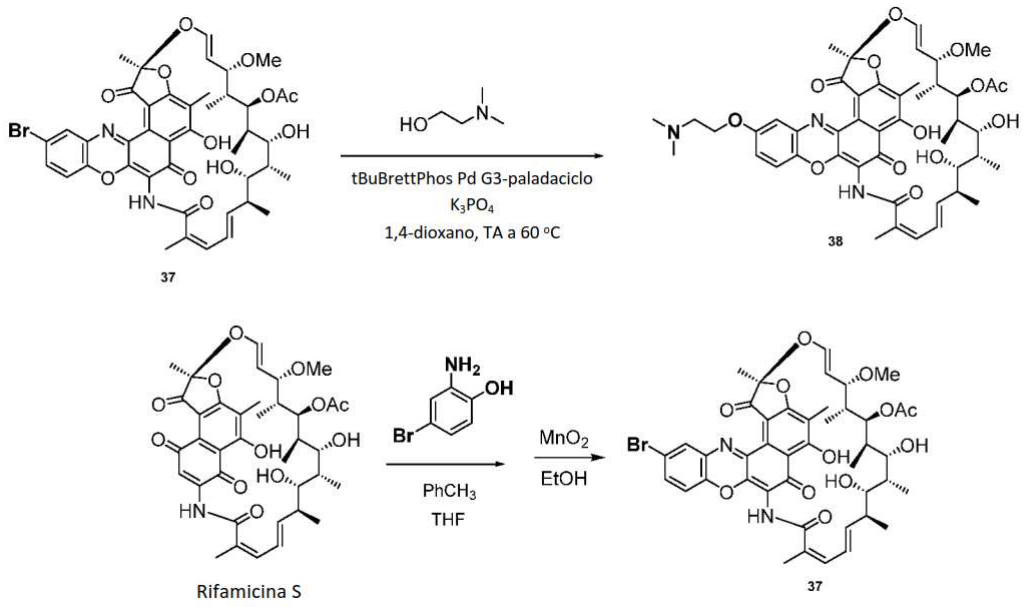
40 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 0 - 100 % de acetato de etila em hexanos). As frações puras foram evaporadas e secas em vácuo fornecendo o composto do título **34** como um sólido avermelhado escuro (65 mg, 26 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{77}H_{78}N_4O_{17}$, 1330,5; encontrado 1353,5 (M+Na).

[0793] *Síntese de composto **35**.* A uma solução agitada do composto **34** (28 mg, 0,021 mmol) sob argônio em THF (1 ml), foi tratada com uma solução de TBAF (13 mg, 0,05 ml, 0,050 mmol, 1 M em THF) e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 2 h, a reação foi purificada diretamente em uma coluna RediSep Gold C18 de 50 g por meio do sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 100 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos, ao longo de 30 min). As frações que contêm produto foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas durante a noite fornecendo o composto do título **35** como um sólido avermelhado escuro (9 mg, 48 %). MS: calculado para $C_{47}H_{58}N_4O_{13}$, 886,4; encontrado 887,3 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 7,86-7,74 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 1H), 6,98-6,84 (m, 1H), 6,78-6,68 (m, 1H), 6,53-6,40 (m, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 6,00-5,79 (m, 1H), 6,00-5,79 (m, 1H), 5,30-4,95 (m, 2H), 3,81-3,65 (m, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,09-2,93 (m, 7H), 2,25-2,20 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 4H), 2,00-1,87 (m, 5H), 1,76-1,68 (m, 4H), 1,03-0,85 (m, 7H), 0,78-0,65 (m, 2H), 0,14-0,03 (m, 4H), 0,13-0,00 (m, 3H), -0,30 (m, 2H).

Exemplo 7: Síntese de análogo **38** de acordo com a revelação

[0794] O análogo de rifamicina **38** foi sintetizado a partir de rifamicina S como mostrado no **Esquema 11** abaixo, e como descrito abaixo.

Esquema 11



*Exemplo 6A: Alquilação-O catalisada por Pd (**37**):*

[0795] *Composto **37**:* Como descrito no Exemplo 3, rifamicina S (2,0 g, 2,87 mmol) em 80 ml de tolueno à temperatura ambiente foi tratada com 2-amino-4-bromofenol (0,54 g, 2,87 mmol). A solução de mistura foi agitada por 2 dias à temperatura ambiente. A mistura foi, então, evaporada até secura e o resíduo dissolvido em 20 ml de etanol e 300 mg de óxido de manganês (MnO_2) foi adicionado em uma porção à solução de etanol. A mistura foi agitada sob argônio por 15 h à temperatura ambiente. Após a filtração de materiais insolúveis usando um bloco de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 120 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 5 - 95 % de EA em hexanos). As frações puras foram evaporadas e secas em vácuo fornecendo o composto do título **37** como um sólido avermelhado escuro (1,5 g, 60 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{43}H_{47}BrN_2O_{12}$, 862,23; encontrado 863,1 e 865,1 (M+H), 885,1 e

888,0 (M+Na). ^{1}H RMN ^{1}H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ 8,19-8,19 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,23-6,18 (m, 1H), 6,01 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 5,06-5,05 (m, 1H), 4,98 (dd, *J* = 12,2, 7,1 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,83 (s, 6H), 1,70 (s, 2H), 1,54 (s, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 6H), 0,58-0,57 (m, 4H).

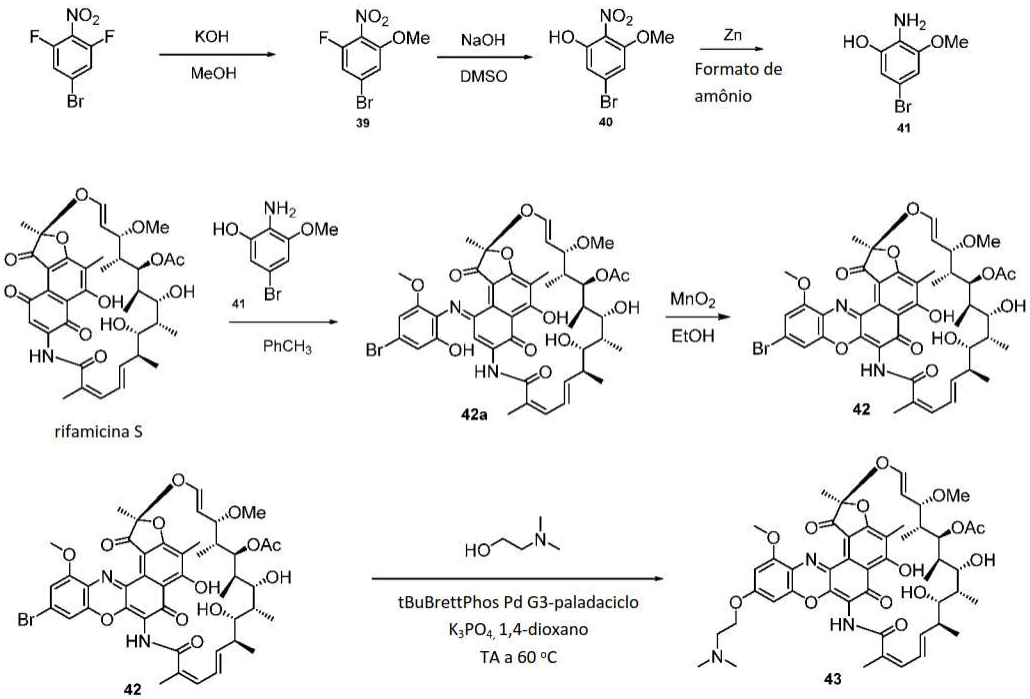
[0796] *Composto **38**:* Um acoplamento de C-O catalisado por paládio de álcoois primários similares aos compostos do título **15** e **29** foi empregado. Ao composto **37** (60 mg, 0,069 mmol, 1,00 eq) foi adicionado 2-(dimetilamino)etan-1-ol (62 mg, 0,69 mmol, 10 eq), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (30 mg, 0,0345 mmol, 0,5 eq) e K_3PO_4 (30 mg, 0,141 mmol, 2,0 eq.). O septo foi perfurado com a agulha para evacuar e aterrado com argônio (esse processo foi repetido duas vezes) seguido pela adição de 1,4-dioxano (1,5 ml). A reação foi aquecida a 60 ºC em um banho de óleo sob pressão de argônio por 15 h. O material bruto foi concentrado em vácuo e purificado em uma coluna aquosa C18 de 50 g (eluição de gradiente: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos). As frações de produto foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas fornecendo o composto do título **38** como um sólido avermelhado escuro (6,8 mg, 12 %). Outra purificação por HPLC preparativa (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH) foi conduzida e liofilizada para gerar produto puro (4,5 mg). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{47}H_{57}N_3O_{13}$, 871,39; encontrado 872,4 (M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6) δ 9,48-9,32 (m, 2H), 7,68-7,49 (m, 2H), 7,44-7,27 (m, 1H), 6,11-5,95 (m, 1H), 5,88-5,76 (m,

2H), 5,28-5,16 (m, 2H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,67 (dd, *J* = 15,5, 10,1 Hz, 3H), 2,29-2,23 (m, 13H), 2,19 (d, *J* = 0,6 Hz, 9H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,85-0,84 (m, 7H), 0,69-0,68 (m, 4H).

Exemplo 8: Preparação de composto **43**

[0797] O análogo de rifamicina **43** foi sintetizado a partir de rifamicina S como mostrado no **Esquema 12** abaixo, e como descrito abaixo.

Esquema 12



[0798] *Composto* **39**: A uma solução agitada de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzeno (2,0 g, 8,40 mmol, 1,0 eq.) em 15 ml de metanol à temperatura ambiente foi adicionado KOH (504 mg, 8,98 mmol, 1,07 eq.). A mistura resultante foi submetida a refluxo a 90 ºC por 1 h. Após a conclusão de reação, a mistura

foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila (20 ml) e lavado com água, salmoura e seco em Na_2SO_4. Após a concentração em vácuo, o produto bruto foi obtido como um sólido escuro. O resíduo foi dissolvido em DCM (5 ml) e carregado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica HP de 80 g *via* ISCO (eluição de gradiente: hexanos - 90 % de EA em hexanos), e as frações puras evaporadas para gerar sólido amarelo claro de **39** (1,48 g, 70 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_7H_5BrFNO_3$, 250,02; encontrado 273,2 (M+Na). ^{1}H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ 7,06 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

[0799] *Composto **40**:* A uma solução agitada de 5-bromo-1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenzeno **39** (400 mg, 1,56 mmol) em DMSO (3 ml) foi adicionado NaOH a 1 M (2 ml, 2 mmol) e aquecida a 85 °C em um banho de óleo por 15 h. A reação foi concluída por LCMS e resfriada à temperatura ambiente, então, acidificada com HCl a 1 M até o pH = 2-3. A solução resultante foi extraída usando acetato de etila (2 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas (Na_2SO_4), e, então, concentradas. O óleo bruto foi, então, purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica HP de 24 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 0 - 100 % de acetato de etila em hexanos), e as frações puras evaporadas e secas em vácuo fornecendo **40** como um sólido branco amarelado (0,35 g, 89 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_7H_6BrNO_4$, 248,03; encontrado 247,9 e 248,9 isótopos (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ10,50 (t, *J* = 0,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

[0800] *Composto **41**:* A uma solução agitada de 5-bromo-3-

metoxi-2-nitrofenol **40** (150 mg, 0,605 mmol, 1,0 eq.) e acetato de amônio (114 mg, 1,814 mmol, 3,0 eq.) em THF anidro (3 ml) à temperatura ambiente foi adicionado poeira de Zn (593 mg, 9,07 mmol, 15 eq.) e desgaseificada por nitrogênio. A mistura foi aquecida a 50 ^{o}C em um banho de óleo durante a noite. A reação foi concluída por LCMS. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e o produto bruto foi filtrado através de um bloco de Celite e concentrada. O óleo bruto foi, então, purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica HP de 24 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 0 - 20 % de DCM em metanol), e as frações puras evaporadas e secas em vácuo fornecendo **41** como um sólido marrom (40 mg, 31 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_7H_8BrNO_2$, 218,05; encontrado 219,9 e 220,9 isótopos (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ 6,65 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,45 (s, 2H).

[0801] *Composto **42**:* Após o procedimento geral no Exemplo 3, a uma solução de agitação sob argônio de rifamicina S (118 mg, 0,169 mmol) em 4 ml de tolueno à temperatura ambiente foi adicionado 2-amino-5-bromo-3-metoxifenol **41** (37 mg, 0,169 mmol). A solução de mistura foi agitada por 2 dias à temperatura ambiente. A mistura foi, então, evaporada até secura e o resíduo escuro dissolvido em 5 ml de etanol e 30 mg de óxido de manganês (MnO_2) foi adicionado a uma porção à solução de etanol. A mistura lenta foi agitada sob argônio por 15 h à temperatura ambiente. Após a filtração de materiais insolúveis usando um bloco de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 24 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 5 - 95 % de EA em

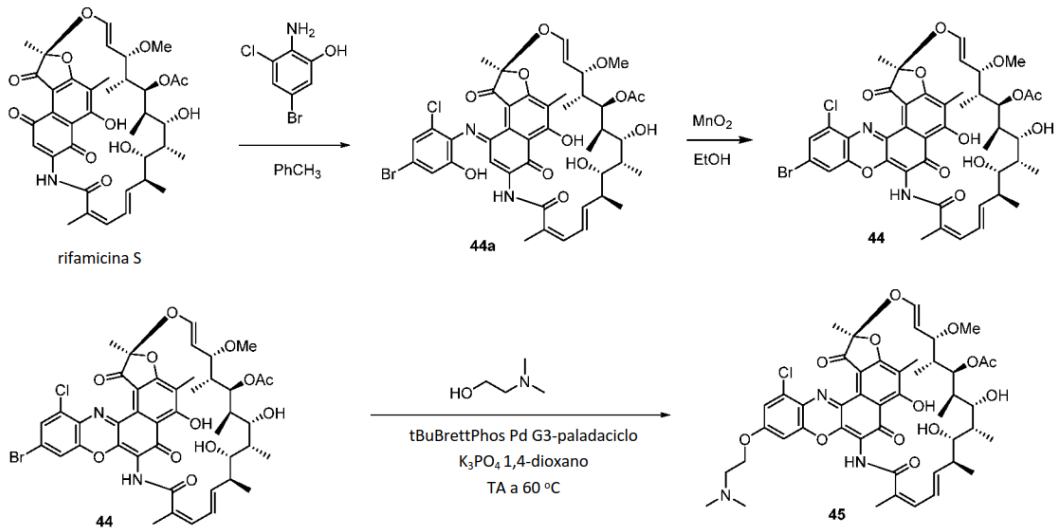
hexanos). As frações puras foram evaporadas e secas em vácuo fornecendo o composto do título **42** como um sólido avermelhado escuro (70 mg, 47 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{44}H_{49}BrN_2O_{13}$, 893,78; encontrado 893,7 e 895,7 (M+H), 891,3 e 893,1 (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ 7,06 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,00-5,98 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,10-5,05 (m,1H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,13 (s, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 4,3 Hz, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,74 (dtd, *J* = 6,2, 1,7, 1,2 Hz, 1H), 1,67-1,65 (m, 1H), 1,54 (s, 2H), 1,29-1,26 (m, 1H), 0,99-0,97 (m, 3H), 0,85-0,80 (m, 3H), 0,63-0,59 (m, 3H).

[0802] *Composto **43**:* **43** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **42** (37 mg, 0,0447 mmol, 1,0 eq.), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (40 mg, 0,447 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (20 mg, 0,0223 mmol, 0,5 eq.) e K_3PO_4 (20 mg, 0,091 mmol, 2,0 eq.) para gerar o composto do título **43** (15,0 mg, 40 %). MS: calculado para $C_{48}H_{59}N_3O_{14}$, 901,40; encontrado 902,3 (M+H), 900,3 (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,31-9,30 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,05-6,03 (m, 1H), 5,81-5,80 (m, 2H), 5,25-5,22 (m, 2H), 4,77-4,77 (m, 2H), 4,29 (dt, *J* = 1,9, 1,0 Hz, 2H), 4,21-4,13 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,04 (t, *J* = 0,9 Hz, 4H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,22 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,80-1,78 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 3H), 0,85-0,84 (m, 6H), 0,69-0,66 (m, 6H).

Exemplo 9: Preparação de composto **45**

[0803] O análogo de rifamicina **45** foi sintetizado a partir de rifamicina S como mostrado no **Esquema 13** abaixo, e como descrito abaixo.

Esquema 13



[0804] *Composto **44**:* Após o procedimento geral no Exemplo 3, a uma solução de agitação sob argônio de rifamicina S (250 mg, 0,359 mmol) em 5 ml de tolueno à temperatura ambiente foi adicionado 2-amino-5-bromo-3-clorofenol comercialmente disponível (80 mg, 0,359 mmol). A solução de mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi, então, evaporada até secura e o resíduo avermelhado escuro dissolvido em 15 ml de etanol e 300 mg de óxido de manganês (MnO_2) foi adicionado em uma porção à solução de etanol. A mistura lenta foi agitada sob argônio por 15 h à temperatura ambiente. Após a filtração de materiais insolúveis usando um bloco de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 40 g *via* ISCO (eluição de gradiente: hexanos - 95 % de EA em hexanos). As frações puras foram evaporadas e secas em vácuo fornecendo o composto do título **44** como um sólido avermelhado escuro (161 mg, 50 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{43}H_{46}BrClN_2O_{12}$, 898,19; encontrado 899,1 (M+H). ^{1}H-RMN

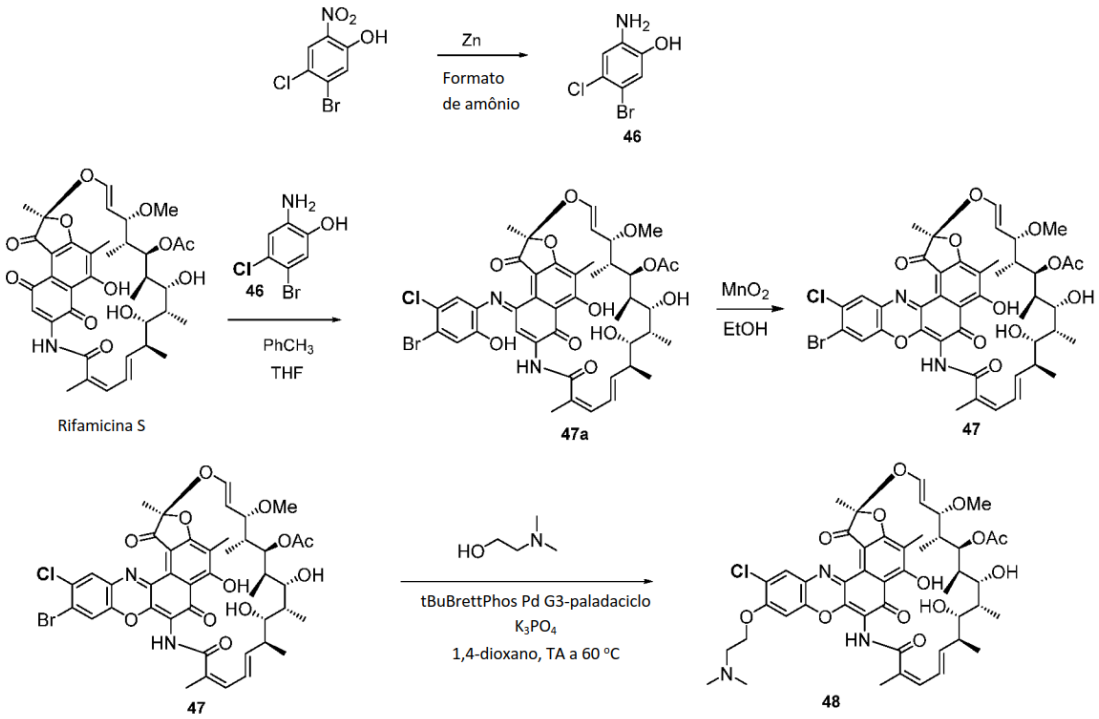
(500 MHz; $CDCl_3$): δ 13,81 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,24-6,22 (m, 1H), 6,01 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,99 (dd, *J* = 12,3, 6,8 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 4H), 0,82-0,81 (m, 4H), 0,63 (d, *J* = 0,5 Hz, 4H).

[0805] *Composto **45**:* **45** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **44** (20 mg, 0,0222 mmol, 1,0 eq.), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (20 mg, 0,222 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (9,5 mg, 0,0111 mmol, 0,5 eq.) e K_3PO_4 (9,6 mg, 0,045 mmol, 2,0 eq.) para gerar o composto do título **45** (6,8 mg, 34 %). MS: calculado para $C_{47}H_{56}ClN_3O_{13}$, 905,35; encontrado 906,3 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 7,30 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,39-6,37 (m, 1H), 6,20 (dd, *J* = 12,5, 0,4 Hz, 2H), 5,09-5,07 (m, 1H), 4,58 (dq, *J* = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 4,21 (dtd, *J* = 2,8, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 9,5 Hz, 6H), 2,83 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,91 (s, 4H), 1,76 (s, 3H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,30 (s, 1H), 0,96 (d, *J* = 5,4 Hz, 6H), 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 0,25 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 0,11 (s, 2H), -0,16--0,19 (m, 2H).

Exemplo 10: Preparação de composto **48**

[0806] O análogo de rifamicina **48** foi sintetizado a partir de rifamicina S como mostrado no **Esquema 14** abaixo, e como descrito abaixo.

Esquema 14



[0807] *Composto **46**:* A uma solução agitada de 5-bromo-4-cloro-2-nitrofenol comercialmente disponível (100 mg, 0,396 mmol, 1,0 eq.) e acetato de amônio (75 mg, 1,188 mmol, 3,0 eq.) em THF anidro (5 ml) à temperatura ambiente foi adicionado poeira de Zn (388 mg, 5,94 mmol, 15 eq.) e desgaseificada por nitrogênio. A mistura foi aquecida a 50 °C em um banho de óleo por 2 h. A reação foi concluída por LCMS e resfriada à temperatura ambiente. O produto bruto foi filtrado através de bloco de Celite e concentrado. O óleo bruto foi, então, purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica HP de 24 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 0 - 20 % de DCM em metanol), e as frações puras evaporadas e secas em vácuo fornecendo **46** como um sólido marrom (37 mg, 42 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_6H_5BrClNO$, 222,47; encontrado 222,9 e 223,9 isótopos (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 6,89 (s, 1H), 6,81 (s, 1H) NH_2 e OH não observados.

[0808] *Composto **47**:* Após o procedimento geral no Exemplo 3, a uma solução de agitação sob argônio de rifamicina S (62 mg, 0,0899 mmol) em 1,5 ml de tolueno e 0,25 ml de THF à temperatura ambiente foi adicionado 2-amino-5-bromo-4-clorofenol **46** (20 mg, 0,0899 mmol). A solução de mistura foi agitada por 7 dias à temperatura ambiente. A mistura foi, então, evaporada até secura e o resíduo avermelhado escuro dissolvido em 10 ml de etanol e 100 mg de óxido de manganês (MnO_2) foi adicionado a uma porção à solução de etanol. A mistura lenta foi agitada sob argônio por 15 h à temperatura ambiente. Após a filtração de materiais insolúveis usando um bloco de Celite, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 40 g *via* ISCO (eluição de gradiente: hexanos - 95 % de EA em hexanos). As frações puras foram evaporadas e secas em vácuo fornecendo o composto do título **47** como um sólido avermelhado escuro (40 mg, 51 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{43}H_{46}BrClN_2O_{12}$, 898,19; encontrado 899,1 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ 13,87 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 5,04-5,04 (m, 1H), 4,98 (dd, *J* = 12,2, 6,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 6H), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,14 (s, 7H), 2,07 (s, 6H), 1,83 (s, 6H), 1,73 (dt, *J* = 6,4, 0,6 Hz, 3H), 1,65-1,56 (m, 17H), 0,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,83-0,82 (m, 6H), 0,60 (t, *J* = 0,7 Hz, 5H).

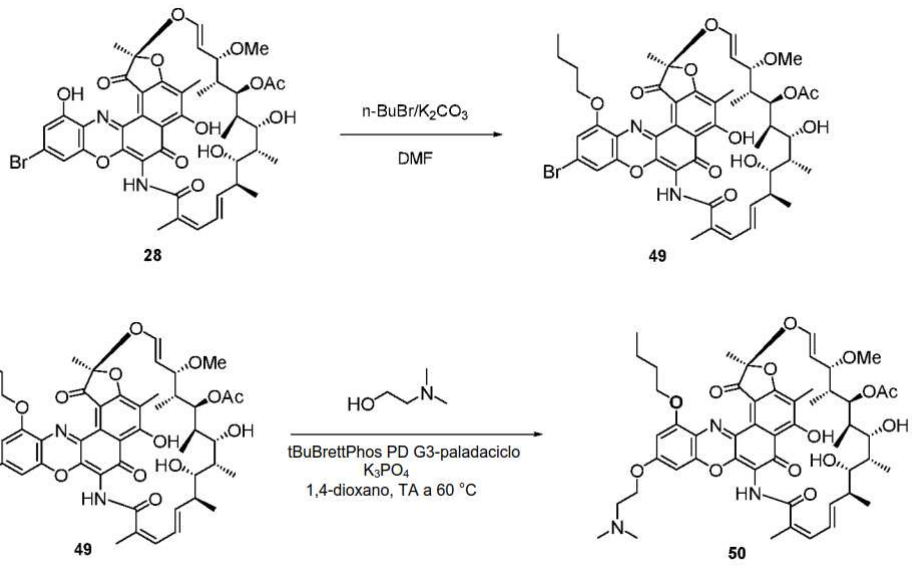
[0809] *Composto **48**:* **48** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **47** (20 mg, 0,0222 mmol, 1,0 eq.), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (20 mg, 0,222 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (9,5 mg, 0,0111 mmol, 0,5 eq.) e K_3PO_4 (9,6 mg, 0,045 mmol,

2,0 eq.) para gerar o composto do título **48** (2,8 mg, 12 %). MS: calculado para $C_{47}H_{56}ClN_3O_{13}$, 905,35; encontrado 906,3 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 8,04 (t, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 6,90-6,89 (m, 2H), 6,42-6,41 (m, 2H), 6,22-6,20 (m, 1H), 5,02-4,99 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,42-4,41 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,94 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,31 (s, 5H), 2,12 (s, 6H), 1,99 (s, 5H), 1,92 (s, 4H), 1,79 (s, 1H), 1,69 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 1,31 (s, 1H), 0,96 (t, *J* = 0,5 Hz, 6H), 0,85-0,70 (m,4H), 0,11 (s, 1H), -0,22 (td, *J* = 2,3, 1,2 Hz, 1H).

Exemplo 11: Preparação de composto **50**

[0810] O análogo de rifamicina **50** foi sintetizado a partir de composto **28** como mostrado no **Esquema 15** abaixo, e como descrito abaixo.

Esquema 15



[0811] *Composto* **49**: A uma solução agitada do composto **28** (50 mg, 0,0568 mmol, 1,0 eq.) em 1,5 ml de DMF anidro à temperatura ambiente foi adicionado K_2CO_3 (12 mg,

0,0852 mmol, 1,5 eq.) seguido pela adição de n-BuBr (15,5 mg, 0,1136 mmol, 2,0 eq.) A mistura resultante foi submetida a refluxo a 50ºC durante a noite. O produto bruto foi diluído com acetonitrila/água e purificado em um sistema ISCO por uma coluna preparativa EZ (eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % em AcOH). As frações puras por LC/MS foram coletadas, congeladas em banho de gelo seco/acetona e liofilizada por 30 h para gerar 34 mg (65 %) de **49**. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{47}H_{55}BrN_2O_{13}$, 935,85; encontrado 935,2 e 937,2(M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ 7,48 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,92 - 6,07 (m, 1H), 4,98 (dd, *J* = 6,84, 12,21 Hz, 1H), 4,18 - 4,25 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,02 (s l., 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 4H), 1,95 - 2,03 (m, 2H), 1,80 (s, 4H), 1,74 (s l., 2H), 1,60 - 1,71 (m, 2H), 1,50 - 1,59 (m, 12H), 1,05 (t, *J* = 7,33 Hz, 4H), 0,98 (s l., 3H), 0,81 (s l., 2H), 0,62 (s l., 2H)

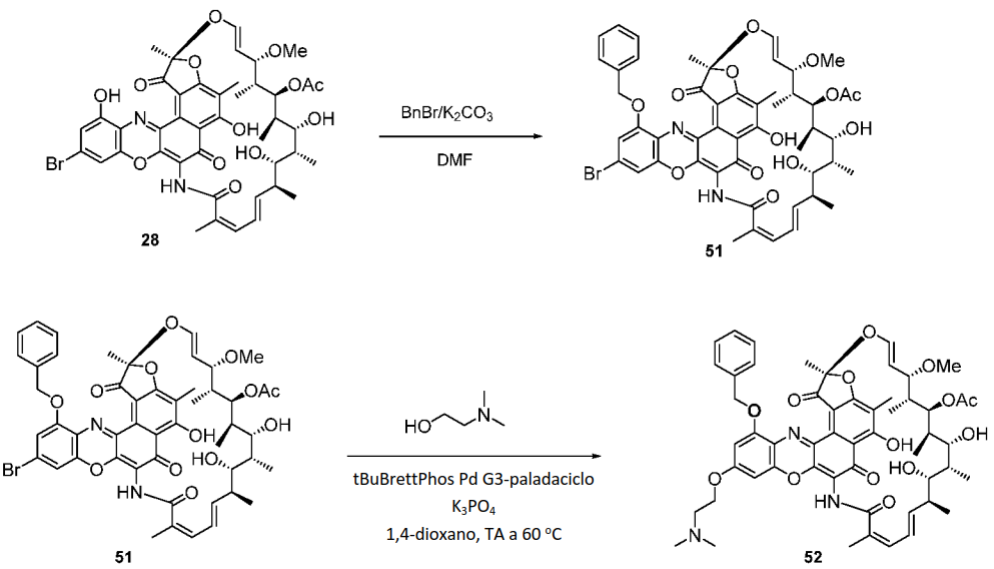
[0812] *Composto **50**:* **50** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **49** (20 mg, 0,0213 mmol, 1,0 eq.), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (19 mg, 0,213 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (9,1 mg, 0,01065 mmol, 0,5 eq.) e K_3PO_4 (9,2 mg, 0,043 mmol, 2,0 eq.) para gerar o composto do título **50** (6,1 mg, 30 %). Uma coluna preparativa EZ ISCO (Gemini) foi usada para purificar o produto desejado (eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % em AcOH). MS: calculado para $C_{51}H_{65}N_3O_{14}$, 943,45; encontrado 944,4 (M+H), 942,3 (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 6,82-6,81 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 6,38-6,37 (m, 2H), 6,23 (ddd, *J* = 3,0, 1,6, 0,8 Hz, 2H), 5,07 (bs, 2H), 4,59 (s, 6H), 4,29 (t, *J* = 5,3 Hz, 4H), 4,20-4,14

(m, 2H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,83 (d, *J* = 0,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,31 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,30 (s, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,97-0,91 (m, 4H), 0,11 (s, 3H), -0,21 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 2H).

Exemplo 12: Preparação de composto **52**

[0813] O análogo de rifamicina **52** foi sintetizado a partir de composto **28** como mostrado no **Esquema 16** abaixo, e como descrito abaixo.

Esquema 16



[0814] *Composto* **51**: A uma solução agitada do composto **28** (50 mg, 0,0568 mmol, 1,0 eq.) em 1,5 ml de DMF anidro à temperatura ambiente foi adicionado K_2CO_3 (12 mg, 0,0852 mmol, 1,5 eq.) seguido pela adição de brometo de benzila (19,4 mg, 0,1136 mmol, 2,0 eq.) A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Uma coluna preparativa EZ de sistema ISCO foi usada para purificar o produto desejado (eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % em AcOH). As frações puras por LC/MS foram

coletadas, congeladas em banho de gelo seco/acetona e liofilizada por 30 h para gerar 25 mg (45 %) de **51**. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{50}H_{53}BrN_2O_{13}$, 969,88; encontrado 969,2 e 971,2 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ 7,68-7,66 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,19 (dt, *J* = 1,0, 0,5 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 0,4 Hz, 2H), 5,99 (dd, *J* = 12,2, 0,4 Hz, 1H), 5,44-5,38 (m, 1H), 5,29-5,22 (m, 2H), 5,00-4,96 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,78 (d, *J* = 0,4 Hz, 3H), 1,66-1,64 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,00-0,98 (m, 3H), 0,90 (dd, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 3H), 0,83 (dddd, *J* = 2,9, 2,1, 1,5, 0,7 Hz, 2H), 0,63-0,61 (m, 1H), 0,14 (s, 1H).

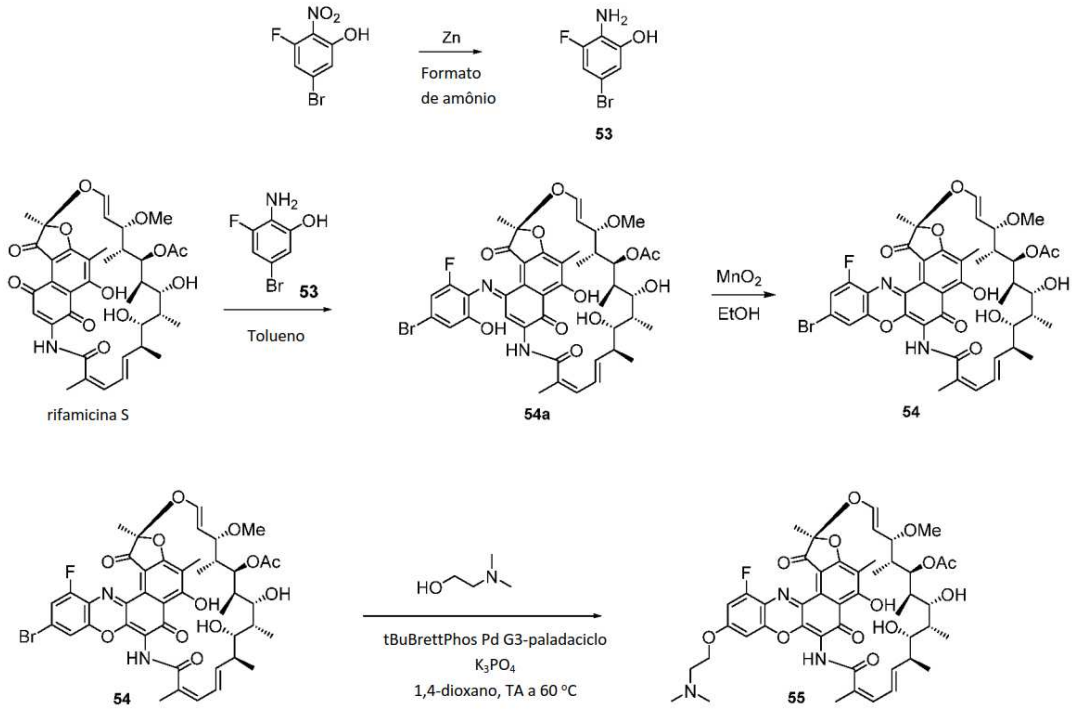
[0815] *Composto **52**:* **52** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **51** (26 mg, 0,0268 mmol, 1,0 eq.), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (24 mg, 0,268 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (11,4 mg, 0,0134 mmol, 0,5 eq.) e K_3PO_4 (11,5 mg, 0,054 mmol, 2,0 eq.) para gerar o composto do título **52** (7,0 mg, 27 %). Uma coluna preparativa EZ ISCO (Gemini) foi usada para purificar o produto desejado (eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % em AcOH). MS: calculado para $C_{54}H_{63}N_3O_{14}$, 977,43; encontrado 978,4 (M+H), 976,3 (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 7,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 7,38-7,37 (m, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,58 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,42-6,40 (m, 1H), 6,21-6,18 (m, 1H), 6,03 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 5,41-5,36 (m, 2H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,29 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,18 (dt, *J* = 2,6, 1,3 Hz, 1H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,00 (d, *J* = 9,9 Hz, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,37 (s, 7H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (d, *J* = 18,5 Hz, 6H), 1,74 (s, 4H), 1,64-1,63 (m, 1H), 1,30 (s, 1H), 0,96-0,90 (m,

10H), 0,11-0,09 (m, 2H), -0,25 (t, *J* = 0,6 Hz, 2H).

Exemplo 13: Preparação de composto **55**

[0816] O análogo de rifamicina **55** foi sintetizado a partir de Rifamicina S como mostrado no **Esquema 17** abaixo, e como descrito abaixo.

Esquema 17



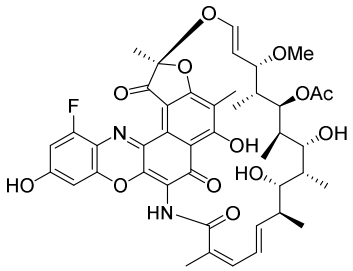
[0817] *Composto **53**:* A uma solução de 5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenol comercialmente disponível (150 mg, 0,635 mmol, 1,0 eq.) e acetato de amônio (120 mg, 1,906 mmol, 3,0 eq.) em THF anidro (5 ml) à temperatura ambiente, desgaseificada com nitrogênio, foi adicionado poeira de Zn (622 mg, 9,52 mmol, 15 eq.). A mistura foi aquecida a 50 °C em um banho de óleo por 2 h. A reação foi concluída por LCMS e resfriada à temperatura ambiente. O produto bruto foi filtrado através de um bloco de Celite e concentrado. O óleo bruto foi, então, purificado em uma coluna Gold RediSep de

gel de sílica HP de 24 g *via* sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 20 % de DCM em metanol), e as frações puras evaporadas e secas em vácuo fornecendo **53** como um sólido marrom (67 mg, 52 %). MS (ESI, pos.): calculado para C_6H_5BrFNO, 206,01; encontrado 205,9 e 207,9 isótopos (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 6,71-6,67 (m, 2H). NH_2 e OH não observados.

[0818] *Composto **54**:* Após o procedimento geral no Exemplo 9, a uma solução de agitação sob argônio de rifamicina S (120 mg, 0,172 mmol) em 1,5 ml de tolueno à temperatura ambiente foi adicionado composto **53** (36 mg, 0,172 mmol) para gerar o composto do título **54** como um sólido avermelhado escuro (92 mg, 61 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{43}H_{46}BrFN_2O_{12}$, 881,75; encontrado 882,1 e 883,2 (M+H), 880,1 e 881,1 (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,54 (s, 1H), 7,80-7,79 (m, 2H), 6,04-6,01 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,80-4,76 (m, 1H), 4,23 (dt, *J* = 1,4, 0,6 Hz, 1H), 3,09-3,02 (m, 5H), 2,78 (td, *J* = 10,0, 1,8 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (s, 4H), 1,95 (s, 4H), 1,65 (s, 3H), 1,60-1,59 (m, 2H), 1,46 (dt, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,83 (t, *J* = 7,8 Hz, 4H), 0,67 (s, 5H).

[0819] *Composto **55**:* **55** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **54** (40 mg, 0,0453 mmol, 1,0 eq.), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (40 mg, 0,453 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (19,3 mg, 0,0226 mmol, 0,5 eq.) e K_3PO_4 (19,6 mg, 0,0919 mmol, 2,0 eq.) para gerar o composto do título **55** (16,8 mg, 42 %). MS: calculado para $C_{47}H_{56}FN_3O_{13}$, 889,38; encontrado 890,4 (M+H), 888,3 (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,43-9,42 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,05-7,03 (m,

1H), 6,04 (dtd, *J* = 4,5, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 5,85-5,80 (m, 1H), 5,23 (dtd, *J* = 3,5, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,19-4,18 (m, 2H), 3,52-3,51 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 4H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,64-2,63 (m, 2H), 2,15 (s, 9H), 1,99 (s, 3H), 1,94 (s, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,36-1,33 (m, 1H), 1,23-1,22 (m, 1H), 1,14-1,13 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 0,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 0,68-0,66 (m, 5H).

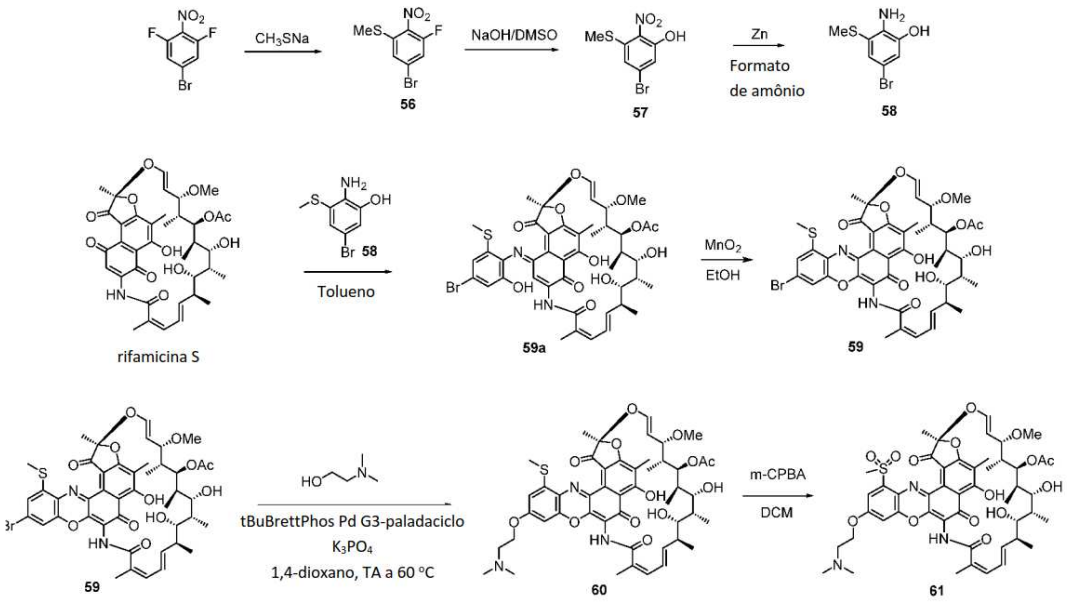


[0820] *Composto **55a***: **55a** foi o subproduto para o C-O ao longo da reação de acoplamento que começa com composto **54**. MS: calculado para $C_{43}H_{47}N_2O_{13}$, 818,3; encontrado 819,3 (M+H), 817,2 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,31 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,13 (s l., 1H), 3,52 (d, *J* = 5,86 Hz, 1H), 3,08 (s l., 2H), 3,02 (s l., 3H), 2,97 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,77 (s l., 2H), 2,72 (s, 1H), 2,52 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 2,19 (s l., 1H), 2,14 (s l., 3H), 1,92 - 2,01 (m, 7H), 1,90 (s, 1H), 1,64 (s l., 3H), 1,58 (s l., 2H), 1,22 (s, 1H), 0,72 - 0,95 (m, 6H), 0,67 (s l., 3H), 0,06 (s, 2H).

Exemplo 14: Preparação de compostos **60** e **61**

[0821] Os análogos de rifamicina **60** e **61** foram sintetizados a partir de Rifamicina S como mostrado no **Esquema 18** abaixo, e como descrito abaixo.

Esquema 18



[0822] *Composto* **56**: A uma solução agitada de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzeno (1,0 g, 4,2 mmol, 1,0 eq.) em 7,5 ml de DMF em um banho gelado foi adicionado CH_3SNa (320 mg, 4,6 mmol, 1,1 eq.) em 2,5 ml de água. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A suspensão amarela foi diluída com água (5 ml) e filtrada para obter sólido amarelo (0,91 g) com uma impureza de subprodutos de dissulfeto. MS (ESI, pos.): calculado para $C_7H_5BrFNO_2S$, 266,08; encontrado 299,1 (M+Na).

[0823] *Composto* ***57:*** O produto bruto **56** (900 mg) em DMSO (10 ml) foi tratado com NaOH a 1 M (6 ml, 6 mmol) e aquecido a 85 °C em banho de óleo por 1,5 h. A reação foi concluída por LCMS e resfriada à temperatura ambiente. A reação foi acidificada com HCl a 1 M até o pH = 2-3 e a solução resultante foi extraída usando acetato de etila (2 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas (Na_2SO_4), e, então, concentradas. O produto bruto foi, então, purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica HP de 24 g *via* sistema ISCO (eluição de

gradiente: 0 - 100 % de acetato de etila em hexanos), e as frações puras evaporadas e secas em vácuo fornecendo **57** como um sólido branco amarelado (0,51 g, 46 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_7H_6BrNO_3S$, 264,09; encontrado 263,9 e 262,9 isótopos (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ 11,40 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 2,0, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).

[0824] *Composto **58**:* A uma solução do composto **57** (200 mg, 0,757 mmol, 1,0 eq.) e acetato de amônio (143 mg, 2,271 mmol, 3,0 eq.) em THF anidro (7 ml) à temperatura ambiente foi adicionado poeira de Zn (495 mg, 7,57 mmol, 10 eq.) e desgaseificado por nitrogênio. A mistura foi aquecida a 50 ^{o}C em um banho de óleo por 2 h. A reação foi concluída por LCMS e resfriada à temperatura ambiente. O produto bruto foi filtrado através de um bloco de Celite e concentrado. O produto bruto foi, então, purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica HP de 24 g *via* sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 20 % de DCM em metanol), e as frações puras evaporadas e secas em vácuo fornecendo **58** como um sólido marrom pálido (120 mg, 68 %). MS (ESI, pos.): calculado para C_7H_8BrNOS, 234,11; encontrado 235,9 e 236,9 isótopos (M+H), 232,9 e 231,9 isótopos (M-H). ^{1}H-RMN (300 MHz; $CDCl_3$): δ 7,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,07-5,06 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

[0825] *Composto **59**:* Após o procedimento geral no Exemplo 9, a uma solução agitada sob argônio de rifamicina S (267 mg, 0,384 mmol) em 5 ml de tolueno à temperatura ambiente foi adicionado composto **58** (90 mg, 0,384 mmol). Após 2 dias, a reação foi concentrada em vácuo para remover tolueno, dissolvida em EtOH (10 ml) e MnO_2 (30 mg) foi adicionado.

Após a agitação por 1 dia, a reação foi concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 40 g *via* sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 100 % de acetato de etila em hexanos) para gerar o composto do título **59** como um sólido avermelhado escuro (181 mg, 52 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{44}H_{49}BrN_2O_{12}S$, 909,84; encontrado 910,2 e 911,2 (M+H), 908,1 e 907,1 (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 7,35 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,74 (dt, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 6,37-6,35 (m, 1H), 6,26-6,22 (m, 2H), 5,20 (ddt, *J* = 7,1, 2,9, 1,1 Hz, 1H), 5,09-5,08 (m, 1H), 3,70-3,68 (m,), 3,05-3,03 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,67-1,64 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,87-0,86 (m, 3H), 0,07-0,06 (m, 2H), -0,17--0,18 (m, 1H).

[0826] *Composto **60**:* **60** foi preparado usando procedimento geral como descrito para **16b**: O composto **59** (40 mg, 0,044 mmol, 1,0 eq.), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (40 mg, 0,439 mmol, 10 eq.), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-paladaciclo (19 mg, 0,022 mmol, 0,5 eq.) e K_3PO_4 (19 mg, 0,089 mmol, 2,0 eq.) para gerar o composto do título **60** (22 mg, 55 %). MS: calculado para $C_{48}H_{59}N_3O_{13}S$, 917,38; encontrado 918,4 (M+H), 916,3 (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 6,85-6,81 (m, 2H), 6,68-6,67 (m, 1H), 6,41-6,39 (m, 1H), 6,27 (dt, *J* = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 6,19-6,16 (m, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 5,03-5,02 (m, 1H), 4,30 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,68 (ddd, *J* = 5,5, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 6H), 2,81 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,43-2,37 (m, 6H), 2,29 (s, 4H), 2,14-2,04 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,79-1,71 (m, 3H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,94 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 0,89-0,87

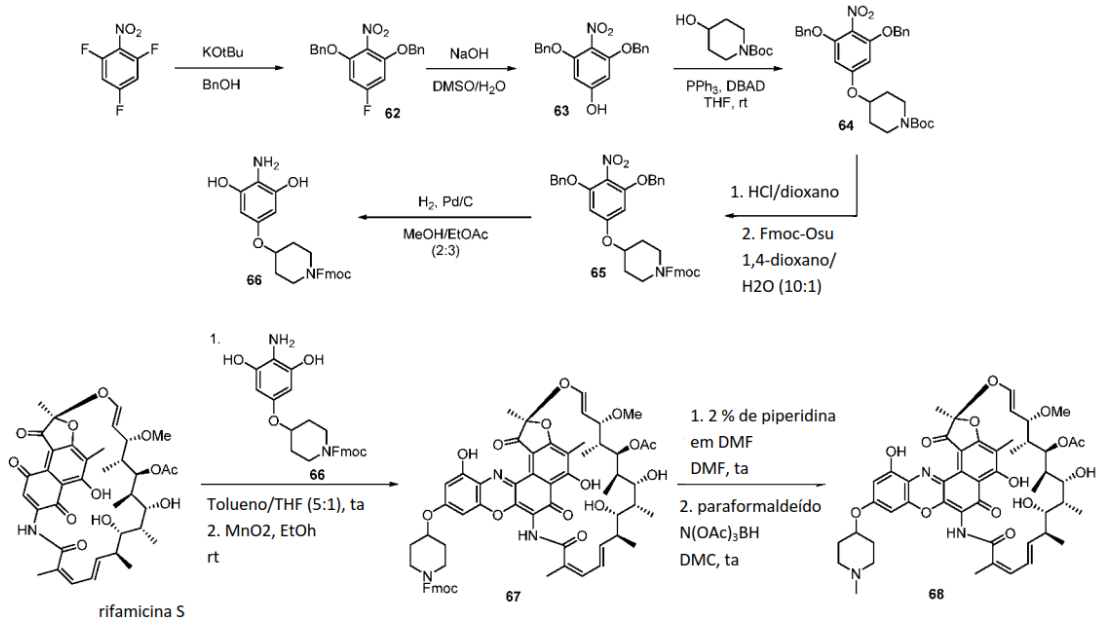
(m, 3H), 0,05-0,03 (m, 2H), -0,24 (ddt, *J* = 2,8, 2,2, 1,4 Hz, 2H).

[0827] *Composto **61**:* A uma solução de agitação do composto **60** (12 mg, 0,013 mmol) em 3 ml de DCM anidro em um banho gelado foi adicionado *m*-CPBA (6,8 mg, 0,039 mmol). A solução resultante foi permitida aquecer à temperatura ambiente por 3h para gerar o composto do título **61**. O produto bruto foi concentrado e purificado por coluna de HPLC preparativa de EZ de sistema ISCO (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram coletadas, congeladas em um banho de gelo seco/acetona, e secas por liofilizador por 30 h para gerar 6,5 mg (52 %) de **61** como um sólido roxo vermelho. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{48}H_{59}N_3O_{15}S$, 949,37; encontrado 950,37 (M+H), 948,2 (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 7,94-7,85 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,2, 0,6 Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,41-6,36 (m, 1H), 6,23-6,21 (m, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,74-4,72 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 4H), 3,14-3,06 (m, 2H), 3,03 (dd, *J* = 10,2, 2,1 Hz, 6H), 2,33 (s, 6H), 2,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,29 (s, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,87-0,86 (m, 3H), 0,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 0,05-0,02 (m, 2H), -0,17--0,19 (m, 2H).

Exemplo 15: Preparação de composto **68**

[0828] O análogo de rifamicina **68** foi sintetizado a partir de Rifamicina S como mostrado no **Esquema 19** abaixo, e como descrito abaixo.

Esquema 19



[0829] *Composto* **62**: A uma solução agitada de 1,3,5-trifluoro-2-nitrobenzeno (1,0 g, 5,65 mmol, 1,0 eq.) em 5 ml de THF anidro em um banho gelado foi adicionado por gotejamento uma solução de álcool benzílico (1,34 g, 12,42 mmol, 2,2 eq.) em 7 ml de THF, que foi, então, tratada com uma solução de KO^{t}Bu (12 ml, 11,86 mmol, 2,1 eq.) em THF sob Argônio. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A solução resultante foi extraída usando acetato de etila (2 x 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas (Na_2SO_4), e, então, concentradas. O produto bruto foi recristalizado por THF/etanol para gerar um sólido branco do composto **62** (1,63 g, 82 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{20}H_{16}FNO_4$, 353,35; encontrado 376,1 (M+Na). ^{1}H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ 7,40-7,35 (m, 10H), 6,40 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 5,16 (s, 4H).

[0830] *Composto* ***63:*** O composto **62** (1,4 g, 3,96 mmol) em DMSO (7 ml) foi tratado com 2 M de NaOH (5 ml, 10 mmol) e aquecido a 85 °C em banho de óleo durante a noite. A reação

foi concluída por LCMS e resfriada à temperatura ambiente. A reação foi acidificada com HCl a 1 M até o pH = 2-3 e a solução resultante foi extraída usando acetato de etila (2 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas (Na_2SO_4), e, então, concentradas. O produto bruto foi, então, purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica HP de 80 g *via* sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 100 % de acetato de etila em hexanos), e as frações puras evaporadas e secas em vácuo fornecendo **63** como um sólido amarelo (1,29 g, 82 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{20}H_{17}NO_5$, 351,11; encontrado 374,1 (M+H) e 350,1 (M-H). ^{1}H-RMN (300 MHz; $CDCl_3$): δ 7,40-7,35 (m, 10H), 6,20 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 5,15(s, 4H).

[0831] *Composto **64**:* O composto do título foi preparado usando o mesmo método relatado no Exemplo 2. A uma solução agitada sob argônio de composto **63** (200 mg, 0,569 mmol) em THF (5 ml) à temperatura ambiente foram adicionados BOC-piperidin-4-ol (115 mg, 0,569 mmol) e PPh_3 (224 mg, 0,853 mmol) seguido por uma adição por gotejamento de DBAD (157 mg, 0,682 mmol) em THF (2 ml). Após a agitação durante a noite, a mistura foi evaporada até secura e o resíduo foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 40 g *via* sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 100 % de acetato de etila em hexanos), e as frações puras evaporadas e secas em vácuo fornecendo o composto do título **64** como um sólido branco (285 mg, 93 %). MS: calculado para $C_{30}H_{34}N_2O_7$, 534,24; encontrado 557,2 (M+Na). ^{1}H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ 7,39 (d, *J* = 4,3 Hz, 6H), 7,34 (d, *J* = 4,7 Hz, 4H), 6,14 (s, 2H), 5,15 (s, 4H), 4,29 (dd, *J* = 3,6, 3,0 Hz, 1H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,63-1,56 (m,

2H), 1,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 9H.

[0832] *Composto **65**:* A uma solução do composto **64** (285 mg, 0,54 mmol) em 1,4-dioxano (2,0 ml) foi adicionado 4 M de HCl em 1,4-dioxano (1,4 ml). Após a agitação por 15 h uma alíquota em processo indicou que a reação foi concluída. À solução foi adicionado dietil éter (50 ml), então, a mistura foi agitada vigorosamente por 1 h até um precipitado branco ser formado. O sólido foi filtrado e lavado com éter para gerar o sal de HCl da amina correspondente, que foi usado na próxima etapa instantaneamente sem purificação adicional. MS: calculado para $C_{25}H_{26}N_2O_5$, 434,18; encontrado 435,2 (M+H).

[0833] À solução de sal de HCl in 1,4-dioxano/água (v/v, 1:1, 6 ml) foi adicionado $NaHCO_3$ (182 mg, 2,17 mmol, 4,0 eq.) seguido pela adição de Fmoc-OSu (219 mg, 0,65 mmol, 1,2 eq.). Após a agitação por 5 h uma análise de LC/MS em processo indicou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi tratada com água (5 ml) e extraída com EtOAc (3 x 15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram, então, tratadas com salmoura (10 ml), secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo. O composto cru foi purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica HP de 24 g *via* sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 100 % de acetato de etila em hexanos), e as frações puras evaporadas para gerar espuma branca (250 mg, 70 %). MS: calculado para $C_{40}H_{36}N_2O_7$, 656,25; encontrado 657,2 (M+H), 689,3 (M+Na). ^{1}H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,40 (quinteto, *J* = 5,6 Hz, 10H), 7,34 (t, *J* = 6,9 Hz, 4H), 6,13 (s, 2H), 5,15 (s, 4H), 4,48-4,47 (m, 2H), 4,31-4,30 (m, 1H), 4,26 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,63 (dddt, *J* = 5,1, 2,7, 1,7, 0,9 Hz, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H).

[0834] *Composto **66**:* A uma solução do composto **65** (220 mg, 0,304 mmol) em 5 ml de metanol/EtOAc (2:3), desgaseificada com argônio, foi adicionado 28 mg de 10 % de Pd/C. A mistura foi adicionalmente desgaseificada com argônio e conectada a um balão de hidrogênio. Após 2 h, a análise por LC/MS a partir de uma alíquota em processo indicou que a reação foi concluída. A mistura foi filtrada através de Celite, lavada com MeOH (2 X 10 ml) e EtOAc (10 ml) e concentrada para gerar 130 mg do composto **66** (70 % puro por LC/MS) como óleo amarelado que foi usado na próxima etapa instantaneamente sem purificação adicional. MS: calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_5$, 446,1; encontrado 447,1 (M+H).

[0835] *Composto **67**:* A um frasco de fundo redondo com hidroxianilina **66** (130 mg, 0,204 mmol, 70 % puro), foi adicionado THF (1 ml) e sonicado por 1 min. Então, a rifamicina S (135 mg, 0,194 mmol) e o tolueno (5 ml) foram adicionados e a mistura de reação foi sonicada por 2 min para dissolver o sólido amarelo escuro, vedada por meio do septo de borracha, purgada com argônio e a reação agitada vigorosamente à temperatura ambiente. Após 10 dias, a reação foi concentrada em vácuo para remover tolueno/THF, dissolvida em EtOH (10 ml) e MnO_2 (70 mg, 0,805 mmol) foi adicionado. Após a agitação por 4 dias, a reação foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica HP de 24 g *via* sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 50 % de MeOH/DCM). As frações relativamente puras foram evaporadas e secas em vácuo fornecendo o composto do título **67** como um sólido avermelhado escuro (120 mg, 38 %). O composto **67** não foi ionizado no LCMS.

[0836] *Composto **68**:* A uma solução agitada de composto cru **67** (120 mg, 0,041 mmol, 38 % puro) sob argônio em DMF (2 ml), foi tratada com uma solução de piperidina (0,5 ml, 2 % em DMF) e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 1 h, a reação foi purificada diretamente em uma coluna RediSep Gold C18 de 50 g *via* sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 100 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos, ao longo de 30 min). As frações que contêm produto foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas durante a noite fornecendo o produto desprotegido de Fmoc como um sólido avermelhado escuro (9 mg, 25 %). MS: calculado para $C_{48}H_{57}N_3O_{14}$, 899,4; encontrado 900,4 (M+H).

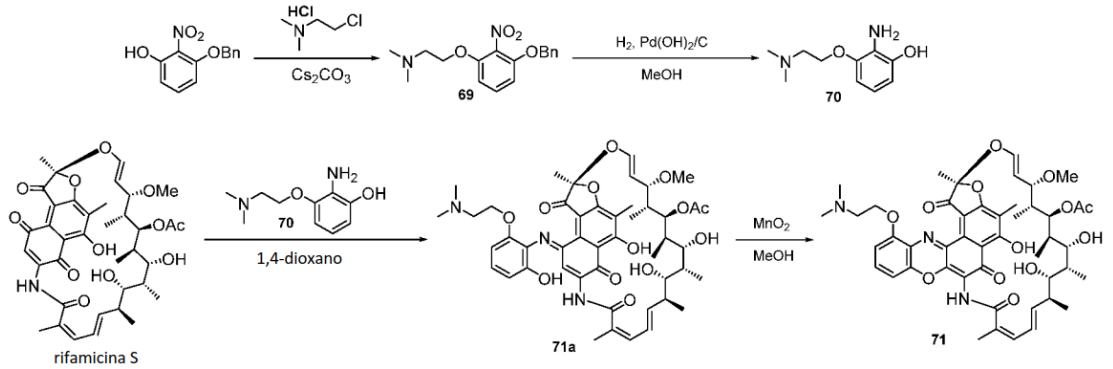
[0837] A uma solução agitada do produto (7 mg, 0,0078 mmol) sob argônio em DCM (2 ml), foi adicionado paraformaldeído (3,5 mg, 0,1167 mmol) e $Na(OAc)_3BH$ (6,6 mg, 0,0312 mmol) à temperatura ambiente. Após 4 h, outra porção de paraformaldeído (3,5 mg, 0,1167 mmol) e $Na(OAc)_3BH$ (6,0 mg, 0,0283 mmol) foi adicionado à mistura de reação. Após 1 h, a reação foi filtrada através de Celite, lavada com MeOH (2 X 10 ml), concentrada e purificada diretamente em uma coluna RediSep Gold C18 de 15,5 g *via* sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 100 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos, ao longo de 30 min). As frações que contêm produto foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas durante a noite fornecendo o composto do título **68**. O composto foi repurificado por coluna de HPLC preparativa de EZ (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram combinadas, congeladas em gelo seco/Acetona e liofilizadas durante a noite fornecendo o composto do título

68 como um sólido avermelhado escuro. (2 mg, 28 %). MS: calculado para $C_{49}H_{59}N_3O_{14}$, 913,4; encontrado 914,4 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 6,68 (s l., 1H), 6,47 - 6,58 (m, 1H), 6,32 - 6,46 (m, 1H), 6,13 - 6,32 (m, 1H), 4,64 - 4,75 (m, 1H), 4,59 (s l., 1H), 3,46 (s, 1H), 3,18 (s l., 1H), 2,91 - 3,12 (m, 4H), 2,76 (s l., 2H), 2,51 (s l., 2H), 2,35 - 2,42 (m, 3H), 2,31 (s l., 2H), 2,22 (s l., 2H), 2,04 - 2,17 (m, 3H), 1,97 - 2,04 (m, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,90 (s l., 2H), 1,72 - 1,83 (m, 6H), 1,55 - 1,71 (m, 3H), 1,39 - 1,52 (m, 3H), 1,25 - 1,37 (m, 3H), 0,76 - 1,06 (m, 4H), 0,02 (s l., 2H), -0,25 (s l., 3H).

Exemplo 16: Preparação de composto **71**

[0838] O análogo de rifamicina **71** foi sintetizado a partir de Rifamicina S como mostrado no **Esquema 20** abaixo, e como descrito abaixo.

Esquema 20



[0839] *Composto **69**:* A uma mistura agitada de 3-(benziloxi)-2-nitrofenol (500 mg, 2,03 mmol, 1,0 eq.), 2-cloro-*N,N*-dimetiletan-1-amina sal de HCl (380 mg, 2,65 mmol, 1,3 eq.), e Cs_2CO_3 (1,65 g, 5,07 mmol, 2,5 eq.) foi adicionado acetona anidra (7 ml) e aquecida a 50 ˚C durante a noite. A reação foi concluída por LC/MS e resfriada à temperatura ambiente. O produto bruto foi filtrado através

de um bloco de Celite e concentrado. O produto bruto foi, então, purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 40 g *via* ISCO (eluição de gradiente: 0 - 20 % de DCM em metanol), e as frações puras evaporadas e secas em vácuo fornecendo **69** como um óleo escuro (428 mg, 67 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{17}H_{20}N_2O_4$, 316,36; encontrado 317,2 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ 7,39-7,29 (m, 6H), 6,65 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,17 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,33 (s, 6H).

[0840] *Composto **70**:* A uma solução agitada, sob argônio, do composto **69** (185 mg, 0,585 mmol) em metanol (3 ml) foi adicionado 37 mg de 20 % $Pd(OH)_2$/C (contém ~50 % água). A mistura foi adicionalmente desgaseificada com argônio e conectada a um balão de hidrogênio. Após 2 h, a análise por LC/MS a partir de uma alíquota em processo indicou que a reação foi concluída. A mistura foi filtrada através de Celite e concentrada para gerar 110 mg do composto do título **70** (85 % puro por LC/MS) como óleo amarelo escuro, que foi usado na próxima etapa instantaneamente sem purificação adicional. MS: calculado para $C_{10}H_{16}N_2O_2$, 196,1; encontrado 197,1 (M+H).

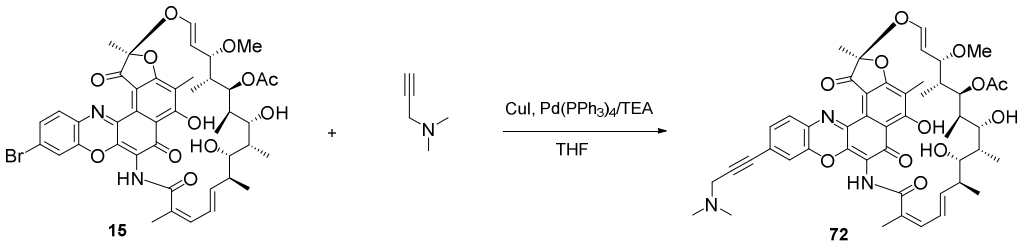
[0841] *Composto **71**:* A um frasco de fundo redondo com hidroxianilina **70** (110 mg, 0,476 mmol, 85 % puro), foram adicionados 1,4-dioxano (6,8 ml) e rifamicina S (663 mg, 0,953 mmol). A mistura de reação foi vedada *via* septo de borracha, purgada com argônio e a reação agitada vigorosamente à temperatura ambiente. Após 7 dias, a reação foi concentrada em vácuo, dissolvida em MeOH (10 ml) e MnO_2 (104 mg, 1,191 mmol) foi adicionado. Após a agitação por 4 semanas, a reação foi filtrada através de Celite, lavada com

MeOH (2 X 20 ml), concentrada em vácuo e purificada por cromatografia em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica de 40 g *via* sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 10 %, então, 10 - 50 % de MeOH/DCM). As frações puras foram evaporadas e secas em vácuo. As frações concentradas foram dissolvidas em MeCN/H_2O (1:1), congeladas em gelo seco/Acetona e liofilizadas durante a noite para gerar o composto do título **71** como um sólido avermelhado escuro (48 mg, 12 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{47}H_{57}N_3O_{13}$, 871,4; encontrado 872,4 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,37 (s, 1H), 7,65 (t, *J* = 8,55 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), 5,23 (s l., 1H), 4,33 (s l., 2H), 4,28 (s l., 1H), 3,13 (s l., 1H), 3,01 (s l., 4H), 2,95 (s l., 1H), 2,91 (s l., 3H), 2,78 (t, *J* = 9,28 Hz, 1H), 2,31 (s l., 9H), 2,17 (s l., 4H), 1,98 (s, 5H), 1,94 (s l., 4H), 1,67 (s l., 3H), 1,59 (s l., 1H), 0,80 - 0,93 (m, 8H), 0,78 (s l., 1H), 0,67 (s l., 6H).

Exemplo 17: Preparação de composto **72**

[0842] O análogo de rifamicina **72** foi sintetizado a partir de composto **15** como mostrado no **Esquema 21** abaixo, e como descrito abaixo.

Esquema 21



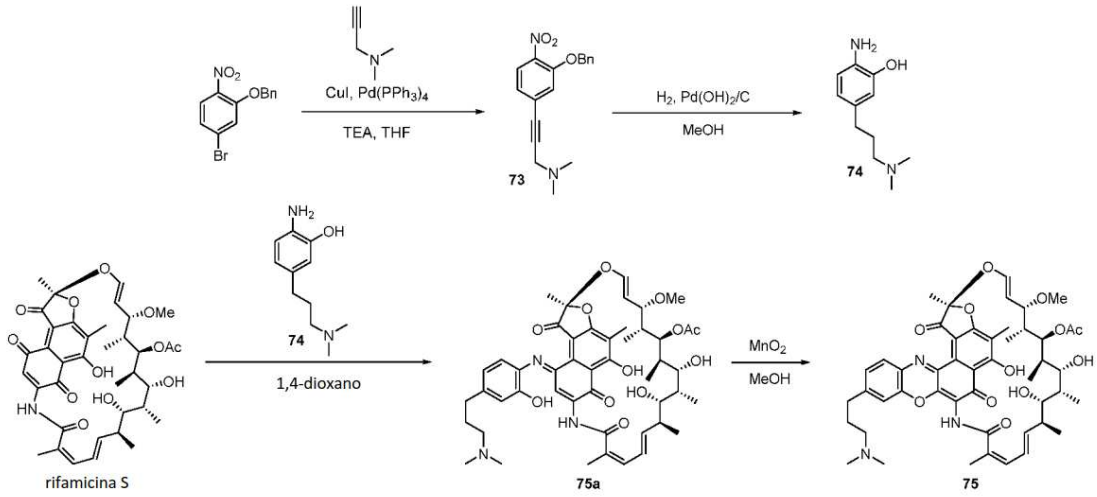
[0843] *Composto **72**:* O composto do título foi preparado usando a reação de acoplamento de Sonogashira. A mistura de composto **15** (100 mg, 0,115 mmol, 1,0 eq.), *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amina (19 µl, 0,173 mmol, 1,5 eq.), CuI (1,1 mg,

0,00575 mmol, 0,05 eq.), $Pd(PPh_3)_4$ (3,3 mg, 0,00287 mmol, 0,025 eq.), e trietilamina (64 µl, 0,46 mmol, 4,0 eq.) em THF anidro (3 ml), desgaseificada, à temperatura ambiente, foi agitada durante a noite. O progresso da reação foi monitorado por LC/MS e catalisador adicional (10 mg) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 40 °C em um banho de óleo durante a noite. A reação foi concluída por LC/MS. O produto bruto foi filtrado através de um bloco de Celite e concentrado. O produto bruto foi, então, purificado por uma coluna C18 de 50 g seguido por outra purificação por coluna de HPLC preparativa de EZ ISCO (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram coletadas, congeladas em um banho de gelo seco/acetona e secas por liofilizador por 20 h para gerar 12 mg (9 %) de **72** como um sólido avermelhado. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{48}H_{55}N_3O_{12}$, 865,38; encontrado 866,4 (M+H), 864,4 (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 7,97-7,94 (m, 1H), 7,54 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 6,17-6,15 (m, 2H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,95-4,93 (m, 2H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,27-2,27 (m, 4H), 2,12-2,01 (m, 3H), 1,97 (d, *J* = 10,6 Hz, 8H), 1,74 (s, 4H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (dd, *J* = 5,2, 1,5 Hz, 3H), 0,21-0,17 (m, 2H), -0,08--0,12 (m, 2H).

Exemplo 18: Preparação de composto **75**

[0844] O análogo de rifamicina **75** foi sintetizado a partir de Rifamicina S como mostrado no **Esquema 22** abaixo, e como descrito abaixo.

Esquema 22



[0845] *Composto **73**:* A mistura de 2-(benziloxi)-4-bromo-1-nitrobenzeno (500 mg, 1,622 mmol, 1,0 eq.), *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amina (262 µl, 2,433 mmol, 1,5 eq.), CuI (15,4 mg, 0,0811 mmol, 0,05 eq.), $Pd(PPh_3)_4$ (47 mg, 0,0405 mmol, 0,025 eq.), e trietilamina (904 µl, 6,488 mmol, 4,0 eq.) em THF anidro (15 ml) à temperatura ambiente, foi desgaseificada e agitada por 5 h. O progresso de reação foi monitorado por LC/MS. O produto bruto foi filtrado através de um bloco de Celite e concentrado. O produto bruto foi, então, purificado em uma coluna Gold RediSep de gel de sílica HP de 40 g *via* sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 20 % de DCM em metanol), e as frações puras evaporadas e secas em vácuo fornecendo **73** (492 mg, 98 %). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{18}H_{18}N_2O_3$, 310,13; encontrado 311,2 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 4H), 7,14 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,36 (dd, *J* = 1,3, 0,6 Hz, 6H).

[0846] *Composto **74**:* A uma solução do composto **73** (100 mg, 0,322 mmol) sob argônio em metanol (4 ml) foi adicionado

20 mg de 20 % $Pd(OH)_2/C$. A mistura foi adicionalmente desgaseificada com argônio e conectada a um balão de hidrogênio. Após 16 h, a análise por LC/MS a partir de uma alíquota em processo indicou que a reação foi concluída. A mistura foi filtrada através de Celite, lavada com MeOH (2 X 10 ml) e concentrada para gerar 72 mg do composto do título **74** como óleo amarelo avermelhado, que foi usado na próxima etapa instantaneamente sem purificação adicional. MS: calculado para $C_{11}H_{18}N_2O$, 194,1; encontrado 195,2 (M+H).

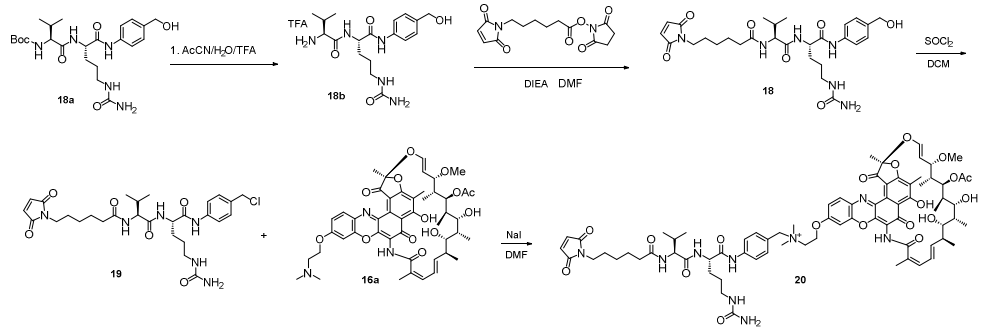
[0847] *Composto **75**:* A um frasco de fundo redondo com hidroxianilina **74** (72 mg, 0,304 mmol, 82 % puro), foram adicionados 1,4-dioxano (3 ml) e rifamicina S (423 mg, 0,608 mmol). A mistura de reação foi vedada *via* septo de borracha, purgada com argônio e a reação agitada vigorosamente à temperatura ambiente. Após 12 dias, a reação foi concentrada em vácuo para remover dioxano, dissolvida em MeOH (6 ml) e MnO_2 (106 mg, 1,216 mmol) foi adicionado. Após a agitação por 20 h, a reação foi filtrada através de Celite, lavada com MeOH (2 X 10 ml), concentrada em vácuo e purificada diretamente em uma coluna RediSep Gold C18 de 50 g *via* sistema ISCO (eluição de gradiente: 0 - 100 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos). As frações que contêm produto foram combinadas, congeladas em gelo seco/acetona e liofilizadas durante a noite fornecendo o composto do título **75**. O composto foi repurificado por coluna de HPLC preparativa de EZ (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 10 mM de NH_4OAc em ambos). As frações puras foram combinadas, congeladas em gelo seco/acetona e liofilizadas durante a noite fornecendo o composto do título **75** como um sólido marrom avermelhado

(6 mg, 2,2 %). MS: calculado para $C_{48}H_{59}N_3O_{12}$, 869,4; encontrado 870,4 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,28 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,98 - 6,11 (m, 2H), 5,21 (dd, *J* = 6,11, 12,46 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 10,26 Hz, 1H), 3,85 - 3,99 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,65 - 3,70 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (s l., 3H), 3,04 - 3,15 (m, 3H), 2,35 (s l., 3H), 2,03 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,61 - 1,69 (m, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,84 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 7,33 Hz, 3H), 0,75 - 0,89 (m, 3H), 0,63 (d, *J* = 6,84 Hz, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,00 (d, *J* = 6,84 Hz, 2H).

Exemplo 19: A preparação de compostos de carga de ligante

[0848] O produto químico de carga de ligante é usado para preparar o composto **20**, como mostrado no **Esquema 23**, abaixo, e descrito abaixo.

Esquema 23



[0849] *Síntese do Composto **18**.* O composto do título foi preparado usando um procedimento no Pedido Internacional PCT 2014145090. ((S)-1-(((S)-1-((4-(hidroximetil) fenila)amino)-1-oxo-5-ureidopentan-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de *terc*-butila **18a**, (500 mg, 1,04 mmol) foi dissolvido em uma mistura de CH_3CN/H_2O/TFA (3:1:1 = v/v/v, 12 ml/4 ml/4 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 48 h. O progresso da

reação foi determinado como completo por LCMS. Após a concentração em vácuo, o produto bruto **18b** (0,9 g úmido) foi usado diretamente para a próxima etapa sem purificação adicional. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{18}H_{29}N_5O_4$, 379,22; encontrado 380,2 (M+H).

[0850] A solução de **18b** (700 mg, 1,47 mmol, 1,0 eq) em água (8 ml) foi diluída com 2 ml de solução de $NaHCO_3$ aquoso a 4 °C e a mistura (pH = 8,0) foi tratada com 2,5-dioxopirrolidin-1-il 6-(2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)hexanoato comercialmente disponível (408 mg, 0,9 eq) em 10 ml de acetonitrila. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente por 16 h até a reação ter sido concluída. O produto bruto foi concentrado sob pressão reduzida e diluído com DMSO (5 ml). O produto bruto foi purificado por uma coluna C18 de 150 g ISCO (eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % em AcOH). As frações puras foram combinadas e liofilizadas para gerar 368 mg (44 %) do composto **18** como um sólido branco. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{28}H_{40}N_6O_7$, 572,30; encontrado 573,6 (M+H), (2M+H), 1145,9. ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,89 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,52 - 7,57 (m, *J* = 8,79 Hz, 2H), 7,21 - 7,26 (m, *J* = 8,79 Hz, 2H), 6,99 - 7,02 (m, 2H), 5,98 (s l., 1H), 5,40 (s, 2H), 5,10 (t, *J* = 5,62 Hz, 1H), 4,35 - 4,45 (m, 3H), 4,18 (dd, *J* = 6,84, 8,30 Hz, 1H), 3,26 - 3,33 (m, 2H), 2,91 - 3,06 (m, 2H), 2,08 - 2,22 (m, 2H), 1,93 - 2,01 (m, 1H), 1,66 - 1,74 (m, 1H), 1,59 (dd, *J* = 4,40, 9,28 Hz, 1H), 1,43 - 1,55 (m, 5H), 1,32 - 1,43 (m, 1H), 1,19 (quin, *J* = 7,57 Hz, 2H), 0,84 (d, *J* = 8,30 Hz, 3H), 0,80 - 0,89 (m, 3H).

[0851] *Síntese do Composto **19**.* A uma suspensão agitada de

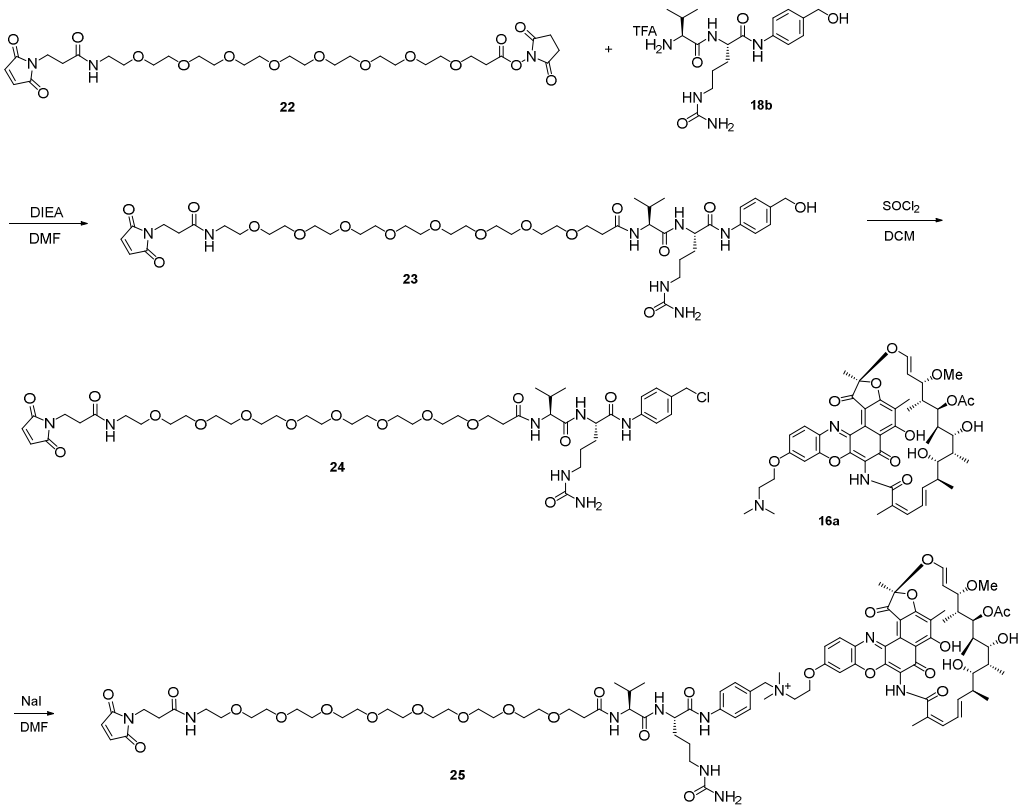
18 (100 mg, 0,174 mmol, 1,0 eq) à temperatura ambiente foi lentamente adicionado $SOCl_2$ (14 µl, 0,192 mmol, 1,1 eq) usando uma microsseringa. A mistura de reação de pasta aquosa foi agitada por 1,5 h e uma alíquota analisada por LC/MS indicou a formação desejada. A mistura bruta foi concentrada para remover todos os voláteis sob pressão reduzida. A mistura foi diluída com 2 ml de DMSO e carregada em uma coluna aquosa C18 de 50 g ISCO for purificação (10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram combinadas e liofilizadas para gerar 72 mg (71 %) de **19** como um sólido branco. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{28}H_{39}ClN_6O_6$, 590,26; encontrado 591,3 (M+H), 1181,5 (2M+H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,03 - 8,11 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), 7,57 - 7,63 (m, *J* = 8,79 Hz, 2H), 7,34 - 7,38 (m, *J* = 8,79 Hz, 2H), 6,99 - 7,02 (m, 2H), 5,97 (s l., 1H), 5,40 (s l., 2H), 4,71 (s, 2H), 4,34 - 4,43 (m, 2H), 4,16 - 4,21 (m, 1H), 3,36 - 3,42 (m, 3H), 2,90 - 3,06 (m, 3H), 2,07 - 2,22 (m, 3H), 1,91 - 2,00 (m, 1H), 1,66 - 1,73 (m, 1H), 1,31 - 1,41 (m, 1H), 1,18 (quin, *J* = 7,69 Hz, 3H), 0,79 - 0,89 (m, 7H).

[0852] *Síntese do Composto **20**.* A mistura de **19** (13,5 mg, 0,0228 mmol, 1,2 eq), **16a** (16,6 mg, 0,0190 mmol, 1,0 eq), e NaI (14,2 mg, 0,095 mmol) em um frasco de 2 dram foi dissolvida 1 ml de DMF anidro. Uma quantidade catalítica (10 µl) de solução a 0,5 M de DIPEA em DMF foi adicionada por seringa. A mistura foi aquecida a 55 ^{o}C em um banho de óleo durante a noite. A reação foi concluída por LC/MS para gerar o produto desejado. A mistura foi resfriada a 4 ^{o} C e diluída com 1 ml de água. Após a filtração, a mistura bruta escura foi purificada por coluna de HPLC preparativa de EZ

(Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram combinadas e liofilizadas para gerar 14,6 mg (55 %) de **20** como um sólido vermelho escuro. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{75}H_{96}N_9O_{19}^+$, 1426,68; encontrado 1427,3 (M+1) e 1425,5 (M-1). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 6,84 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,30 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,79 Hz, 3H), 7,50 (d, *J* = 8,30 Hz, 3H), 7,00 (s, 2H), 6,12 (d, *J* = 12,70 Hz, 1H), 6,03 (s l., 1H), 5,43 (s, 2H), 4,70 - 4,80 (m, 2H), 4,58 (s l., 3H), 4,36 - 4,41 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 7,82 Hz, 1H), 3,77 (s l., 2H), 3,36 - 3,45 (m, 8H), 3,13 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), 2,89 - 3,06 (m, 12H), 2,78 (t, *J* = 9,04 Hz, 1H), 2,06 - 2,22 (m, 3H), 2,03 (s l., 1H), 1,91 - 2,00 (m, 10H), 1,85 (s, 3H), 1,66 - 1,74 (m, 1H), 1,56 - 1,64 (m, 6H), 1,42 - 1,56 (m, 8H), 1,38 (d, *J* = 6,84 Hz, 2H), 1,15 - 1,25 (m, 3H), 0,75 - 0,88 (m, 14H), 0,07 (s, 1H).

[0853] O composto de carga de ligante 25 foi preparada como mostrado no **Esquema 24**, abaixo, e descrito abaixo.

Esquema 24



[0854] *Síntese do Composto **23***. A uma mistura de **22** (100 mg, 0,144 mmol) e **18b** (82 mg, 0,217 mmol) em DMF anidro (1,5 ml) foi, então, tratada com DIEA (50 µl, 0,288 mmol) *via* microsseringa. A mistura de reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e determinada para gerar **23** por LC/MS. A mistura bruta foi purificada por uma coluna aquosa de ISCO C18 100 g (eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % em AcOH), frações puras combinadas e liofilizadas para gerar 84,4 mg (62 %) de **23**. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{44}H_{71}N_7O_{16}$, 953,50; encontrado 954,4 (M+H), 976,4 (M+Na), 952,4 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,39 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 3,60 (d, *J* =

6,9 Hz, 6H), 3,44 - 3,54 (m, 30H), 3,37 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H), 3,15 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,99 (d, *J* = 29,6 Hz, 2H), 2,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,71 - 1,70 (m, 1H), 1,61 - 1,58 (m, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 0,85 (dd, *J* = 15,5, 6,7 Hz, 7H).

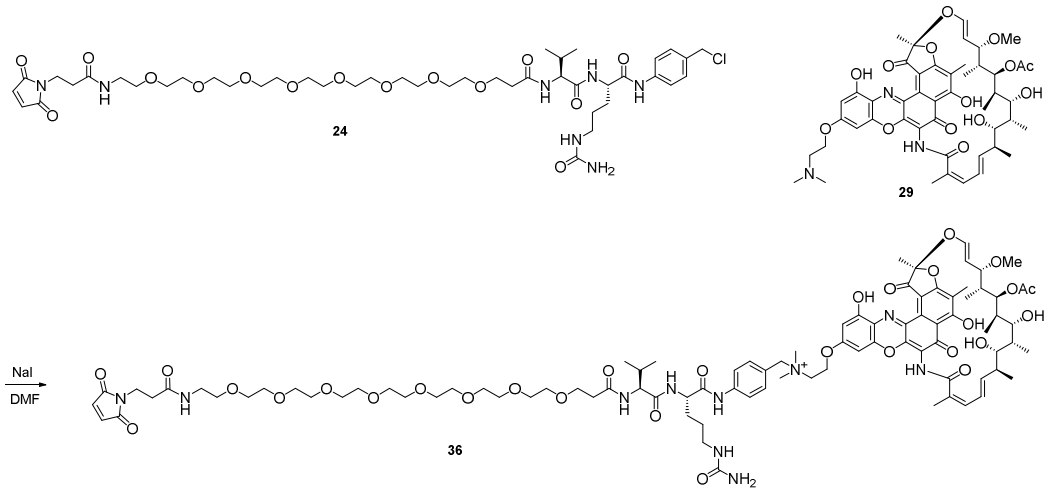
[0855] *Síntese do Composto **24**.* A uma suspensão agitada de **23** (15 mg, 0,0157 mmol, 1,0 eq) em um frasco à temperatura ambiente foi lentamente adicionado $SOCl_2$ (1,3 µl, 0,0173 mmol, 1,1 eq) *via* uma microsseringa. Após 1 h, uma alíquota analisada por LC/MS indicou a formação do produto desejado. A mistura bruta foi concentrada para remover todos os voláteis sob pressão reduzida. A mistura bruta foi diluída com 0,8 ml de MeCN e carregada em uma coluna de HPLC preparativa de EZ e eluída (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram combinadas e liofilizadas para gerar 9,5 mg (63 %) de **24** como um sólido branco. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{44}H_{70}ClN_7O_{15}$, 971,46; encontrado 972,4 (M+H), 994,4 (M+Na), 970,3 (M-1).

[0856] *Síntese de Composto de carga de ligante **25**.* A uma mistura de **24** (9,5 mg, 0,00976 mmol, 1,0 eq), **16a** (8,51 mg, 0,00976 mmol, 1,0 eq), e NaI (7,3 mg, 0,0488 mmol) em um frasco de 1 dram foi dissolvida 1 ml de DMF anidro. Uma quantidade catalítica (20 µl) de solução a 0,5 M de DIEA em DMF foi adicionada por seringa. A mistura foi aquecida a 55 ºC em um banho de óleo durante a noite. A reação foi concluída por LC/MS para gerar o produto desejado. A mistura foi resfriada em um banho gelado e diluída com 1 ml de água. Após a filtração, a mistura bruta escura foi purificada por coluna de HPLC preparativa de EZ (Gemini, 5 µm, 150 mm x

30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram combinadas e liofilizadas para gerar 7,4 mg (42 %) de **25** como um sólido vermelho escuro. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{91}H_{127}N_{10}O_{28}^{+}$, 1807,88; encontrado 1808,8 (M+H) e 1806,5 (M-1). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,22–8,17 (m, 1H), 8,03–7,98 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 7,00 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,80–4,80 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,43–4,41 (m, 1H), 4,27–4,23 (m, 1H), 3,76 (t, *J* = 0,6 Hz, 2H), 3,59 (t, *J* = 7,3 Hz, 5H), 3,49 (d, *J* = 2,9 Hz, 54H), 3,14 (d, *J* = 5,8 Hz, 4H), 3,03 (s, 8H), 2,90 (t, *J* = 0,7 Hz, 3H), 2,77 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 2,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 4H), 1,94 (d, *J* = 18,9 Hz, 10H), 1,83 (s, 5H), 1,59 (s, 8H), 0,85 (dd, *J* = 16,1, 6,7 Hz, 8H).

[0857] O composto de carga de ligante **36** foi preparada como mostrado no **Esquema 25**, abaixo, e descrito abaixo.

Esquema 25

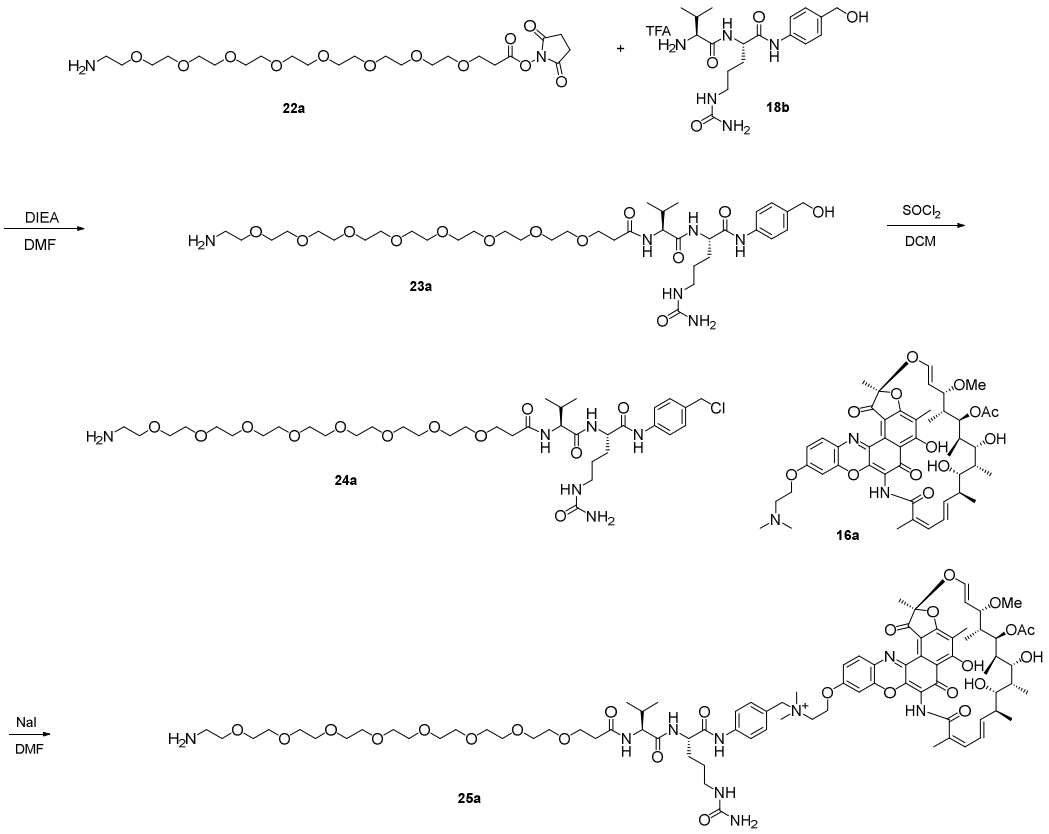


[0858] *Composto **36**:* A mistura de **24** (14,4 mg, 0,00149 mmol, 1,2 eq), **16a** (11,0 mg, 0,00123 mmol, 1,0 eq), e NaI (9,1 mg, 0,0615 mmol) em um frasco de 1 dram foi

dissolvida 1 ml de DMF anidro. Uma quantidade catalítica de solução a 0,5 M de DIEA em DMF (10 µl) foi adicionada por meio de uma seringa. A mistura foi aquecida a 55 °C em um banho de óleo durante a noite. A reação foi concluída quando ensaiada por LC/MS para gerar o produto desejado. A mistura foi resfriada em um banho gelado e diluída com 0,5 ml de água. Após a filtração, a mistura bruta escura foi purificada por coluna de HPLC preparativa de EZ (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram coletadas, congeladas e liofilizadas para gerar 11,7 mg (53 %) de **36** como um sólido vermelho escuro. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{91}H_{127}N_{10}O_{29}^{+}$, 1823,88; encontrado 1824,8 (M+H) e 1821,7 (M-1). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 10,22 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,28 (dd, *J* = 9,9, 0,9 Hz, 1H), 6,21 (dd, *J* = 12,4, 0,6 Hz, 1H), 6,00-5,98 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,04-4,99 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 3H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 4H), 3,62-3,58 (m, 7H), 3,54-3,47 (m, 29H), 3,36 (t, *J* = 5,8 Hz, 7H), 3,15 (d, *J* = 5,7 Hz, 4H), 3,03-2,98 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,66 (d, *J* = 23,9 Hz, 3H), 2,34 (dd, *J* = 16,4, 9,2 Hz, 4H), 2,12-2,05 (m, 3H), 1,92 (d, *J* = 18,7 Hz, 13H), 1,67 (s, 3H), 1,61 (t, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,47-1,37 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 0,88-0,78 (m, 8H), 0,78-0,65 (m, 4H), 0,17-0,16 (m, 1H), 0,07 (s, 1H), -0,41 (td, *J* = 2,5, 0,9 Hz, 1H).

[0859] O composto de carga de ligante **25a** foi preparada como mostrado no **Esquema 26**, abaixo, e descrito abaixo.

Esquema 26



[0860] *Síntese do Composto **23a**.* A uma mistura de **22a** (100 mg, 0,144 mmol) e **18b** (82 mg, 0,217 mmol) em DMF anidro (1,5 ml) foi, então, tratada com DIEA (50 µl, 0,288 mmol) *via* microsseringa. A mistura de reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente e determinada para gerar **23a** por LC/MS. A mistura bruta foi purificada por uma coluna aquosa de ISCO C18 100 g (eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % em AcOH), frações puras combinadas e liofilizadas para gerar 84,4 mg (62 %) de **23**. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{44}H_{71}N_7O_{16}$, 953,50; encontrado 954,4 (M+H), 976,4 (M+Na), 952,4 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (s,

2H), 5,98 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,39 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 3,60 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 3,44 - 3,54 (m, 30H), 3,37 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H), 3,15 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,99 (d, *J* = 29,6 Hz, 2H), 2,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,71 - 1,70 (m, 1H), 1,61 - 1,58 (m, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 0,85 (dd, *J* = 15,5, 6,7 Hz, 7H).

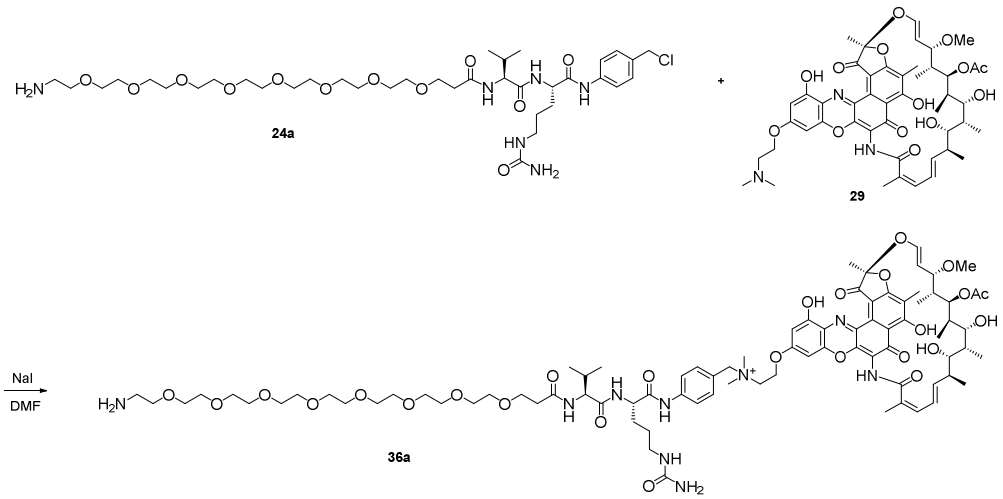
[0861] *Síntese do Composto **24a**.* A uma suspensão agitada de **23a** (15 mg, 0,0157 mmol, 1,0 eq) em um frasco à temperatura ambiente foi lentamente adicionado $SOCl_2$ (1,3 µl, 0,0173 mmol, 1,1 eq) *via* uma microsseringa. Após 1 h, uma alíquota analisada por LC/MS indicou a formação do produto desejado. A mistura bruta foi concentrada para remover todos os voláteis sob pressão reduzida. A mistura bruta foi diluída com 0,8 ml de MeCN e carregada em uma coluna de HPLC preparativa de EZ e eluída (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram combinadas e liofilizadas para gerar 9,5 mg (63 %) de **24** como um sólido branco. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{44}H_{70}ClN_7O_{15}$, 971,46; encontrado 972,4 (M+H), 994,4 (M+Na), 970,3 (M-1).

[0862] *Síntese de Composto de carga de ligante **25a**.* A uma mistura de **24a** (9,5 mg, 0,00976 mmol, 1,0 eq), **16a** (8,51 mg, 0,00976 mmol, 1,0 eq), e NaI (7,3 mg, 0,0488 mmol) em um frasco de 1 dram foi dissolvido em 1 ml de DMF anidro. Uma quantidade catalítica (20 µl) de solução a 0,5 M de DIEA em DMF foi adicionada por seringa. A mistura foi aquecida a 55 °C em um banho de óleo durante a noite. A reação foi concluída por LC/MS para gerar o produto desejado. A mistura foi resfriada em um banho gelado e diluída com 1 ml de água.

Após a filtração, a mistura bruta escura foi purificada por coluna de HPLC preparativa de EZ (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram combinadas e liofilizadas para gerar 7,4 mg (42 %) de **25** como um sólido vermelho escuro. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{91}H_{127}N_{10}O_{28}^{+}$, 1807,88; encontrado 1808,8 (M+H) e 1806,5 (M-1). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,22–8,17 (m, 1H), 8,03–7,98 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 7,00 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,80–4,80 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,43–4,41 (m, 1H), 4,27–4,23 (m, 1H), 3,76 (t, *J* = 0,6 Hz, 2H), 3,59 (t, *J* = 7,3 Hz, 5H), 3,49 (d, *J* = 2,9 Hz, 54H), 3,14 (d, *J* = 5,8 Hz, 4H), 3,03 (s, 8H), 2,90 (t, *J* = 0,7 Hz, 3H), 2,77 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 2,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 4H), 1,94 (d, *J* = 18,9 Hz, 10H), 1,83 (s, 5H), 1,59 (s, 8H), 0,85 (dd, *J* = 16,1, 6,7 Hz, 8H).

[0863] O composto de carga de ligante **36a** foi preparada como mostrado no **Esquema 27**, abaixo, e descrito abaixo.

Esquema 27

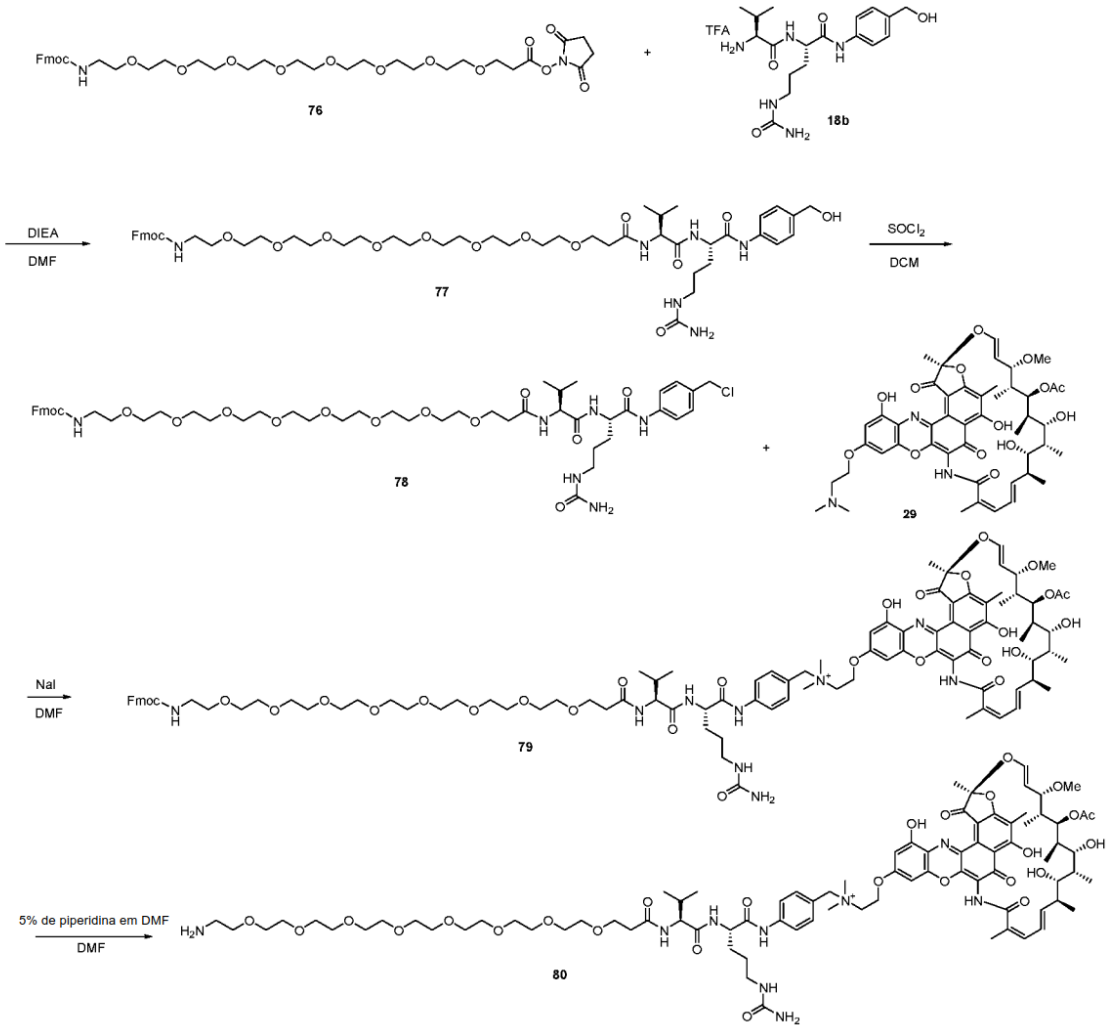


[0864] *Composto **36a**:* A mistura de **24a** (14,4 mg,

0,00149 mmol, 1,2 eq), **16a** (11,0 mg, 0,00123 mmol, 1,0 eq), e NaI (9,1 mg, 0,0615 mmol) em um frasco de 1 dram foi dissolvida 1 ml de DMF anidro. Uma quantidade catalítica de solução a 0,5 M de DIEA em DMF (10 µl) foi adicionada por meio de uma seringa. A mistura foi aquecida a 55 °C em um banho de óleo durante a noite. A reação foi concluída quando ensaiada por LC/MS para gerar o produto desejado. A mistura foi resfriada em um banho gelado e diluída com 0,5 ml de água. Após a filtração, a mistura bruta escura foi purificada por coluna de HPLC preparativa de EZ (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram coletadas, congeladas e liofilizadas para gerar 11,7 mg (53 %) de **36** como um sólido vermelho escuro. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{91}H_{127}N_{10}O_{29}^{+}$, 1823,88; encontrado 1824,8 (M+H) e 1821,7 (M-1). ^{1}H RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 10,22 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,28 (dd, *J* = 9,9, 0,9 Hz, 1H), 6,21 (dd, *J* = 12,4, 0,6 Hz, 1H), 6,00-5,98 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,04-4,99 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 3H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 4H), 3,62-3,58 (m, 7H), 3,54-3,47 (m, 29H), 3,36 (t, *J* = 5,8 Hz, 7H), 3,15 (d, *J* = 5,7 Hz, 4H), 3,03-2,98 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,66 (d, *J* = 23,9 Hz, 3H), 2,34 (dd, *J* = 16,4, 9,2 Hz, 4H), 2,12-2,05 (m, 3H), 1,92 (d, *J* = 18,7 Hz, 13H), 1,67 (s, 3H), 1,61 (t, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,47-1,37 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 0,88-0,78 (m, 8H), 0,78-0,65 (m, 4H), 0,17-0,16 (m, 1H), 0,07 (s, 1H), -0,41 (td, *J* = 2,5, 0,9 Hz, 1H).

[0865] O composto de carga de ligante **80** foi preparada como mostrado no **Esquema 28**, abaixo, e descrito abaixo.

Esquema 28



[0866] *Composto **77**:* A uma solução de composto comercialmente disponível **76** (100 mg, 0,131 mmol) e **18b** (71 mg, 0,144 mmol) em DMF anidro (1,5 ml) foi adicionado DIEA (34 µl, 0,197 mmol) *via* microsseringa. A mistura de reação foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. A reação foi concluída por LC/MS e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por sistema ISCO usando uma coluna

aquosa C18 de 100 g (eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % em AcOH). As frações puras por LC/MS foram coletadas, congeladas em um banho de gelo seco/acetona e liofilizadas por 24 h para gerar 114 mg (85 %) de **77**. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{52}H_{76}N_6O_{15}$, 1024,54; encontrado 1025,5 (M+H), 1047,4 (M+Na).

[0867] *Composto **78**:* A uma suspensão agitada de **77** (46 mg, 0,0448 mmol, 1,0 eq) em 1,5 ml de DCM anidro à temperatura ambiente foi lentamente adicionado $SOCl_2$ (3,6 µl, 0,0493 mmol, 1,1 eq) usando uma microsseringa. Após 30 min, uma alíquota em processo foi analisada por LC/MS para indicar a formação de produto desejado. A mistura bruta foi concentrada em vácuo e diluída com 1 ml de MeCN. A solução foi carregada em uma coluna aquosa C18 de 50 g de sistema ISCO (eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram coletadas, congeladas em um banho de gelo seco/acetona e liofilizadas para gerar 40 mg (85 %) de **77** como um sólido branco. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{52}H_{75}ClN_6O_{14}$, 1042,50; encontrado 1043,4 (M+H), 1065,4 (M+Na).

[0868] *Composto **79**:* A uma mistura de **78** (35 mg, 0,0337 mmol, 1,2 eq), **29** (25 mg, 0,0281 mmol, 1,0 eq) e NaI (21 mg, 0,145 mmol, 5,0 eq.) em frasco de 2 dram foi adicionado 1,5 ml de DMF anidro. Uma quantidade catalítica de solução a 0,5 M de DIEA em DMF (20 µl) foi adicionado por seringa via septos. A mistura foi aquecida a 55 ^oC em um banho de óleo durante a noite. A reação foi concluída por LC/MS para gerar o produto desejado. A mistura foi resfriada com um banho gelado e diluída com 1 ml de água. Após a filtração, a mistura bruta escura foi purificada por coluna

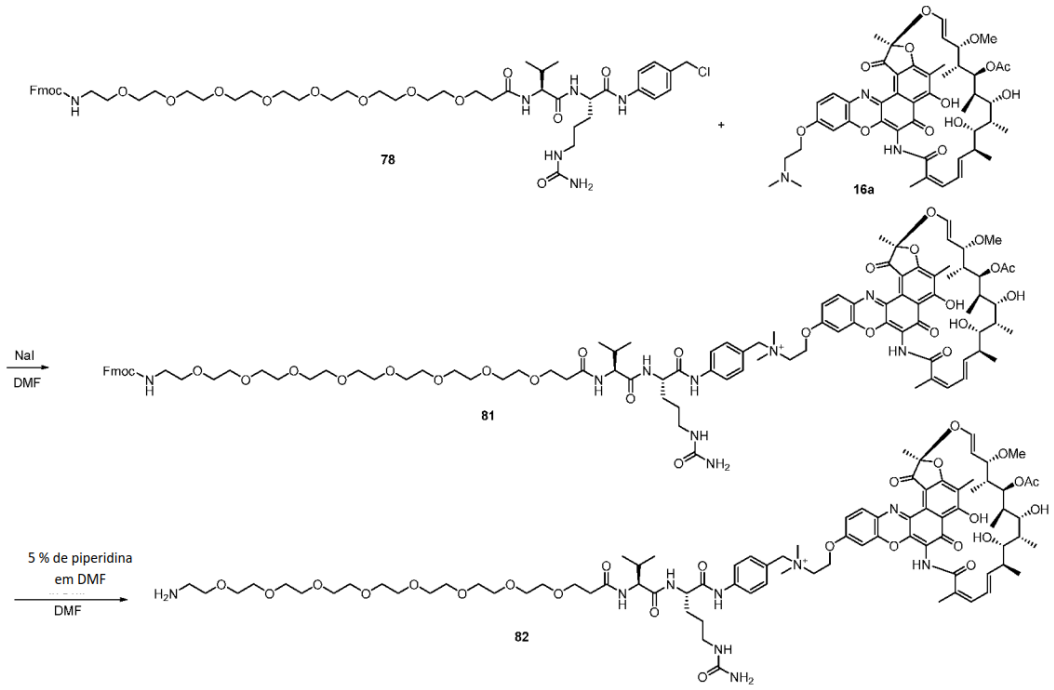
de HPLC preparativa de EZ (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram coletadas, congeladas em um banho de gelo seco/acetona e liofilizadas para gerar 42 mg (79 %) de **79** como um sólido vermelho escuro. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{99}H_{132}N_9O_{28}^+$, 1894,92; encontrado 1895,9 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 10,22 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,74-7,73 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,28-6,26 (m, 1H), 6,20 (dd, *J* = 12,8, 0,7 Hz, 1H), 6,09-6,07 (m, 1H), 6,06-5,97 (m, 2H), 5,85 (t, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,72-5,65 (m, 1H), 5,48 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 3H), 5,23-5,22 (m, 1H), 5,04-4,98 (m, 2H), 4,71-4,69 (m, 1H), 4,51 (t, *J* = 0,8 Hz, 6H), 4,39-4,38 (m, 12H), 4,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 4,23-4,20 (m, 2H), 3,87 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 4H), 3,59 (d, *J* = 5,7 Hz, 4H), 3,46 (s, 12H), 3,40 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 3,13-3,11 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,68 (dd, *J* = 1,3, 0,8 Hz, 2H), 2,63 (d, *J* = 1,7 Hz, 5H), 2,36 (dd, *J* = 3,5, 1,7 Hz, 4H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,05 (dd, *J* = 1,4, 0,7 Hz, 1H), 1,98-1,93 (m, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,60 (t, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,45-1,44 (m, 2H), 1,38-1,37 (m, 1H), 1,24-1,20 (m, 1H), 0,85 (dd, *J* = 16,5, 6,6 Hz, 2H), 0,78-0,76 (m, 3H), 0,70-0,60 (m, 2H), 0,17-0,16 (m, 2H), -0,42 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 2H).

[0869] *Composto **80**:* A uma solução agitada do composto **79** (25 mg, 0,0131 mmol) em 2 ml de DMF foi adicionado à solução de 5 % de piperidina (400 µl) em DMF e a reação agitada à temperatura ambiente. Após 1 h, a reação foi concluída por LC/MS. O produto bruto foi, então, purificado por coluna de

HPLC preparativa de EZ (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram coletadas, congeladas em um banho de gelo seco/acetona e liofilizadas para gerar 18,6 mg (82 %) de **80** como um sólido avermelhado. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{84}H_{122}N_9O_{26}^+$, 1672,85 (base livre); encontrado 1673,8 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 10,26 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 6,3, 0,4 Hz, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,75-7,74 (m, 2H), 7,48-7,47 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,28-6,26 (m, 1H), 6,21-6,19 (m, 1H), 6,04 (t, *J* = 10,3 Hz, 2H), 5,88-5,85 (m, 1H), 5,74-5,72 (m, 1H), 5,50 (ddt, *J* = 3,3, 1,0, 0,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,03-4,98 (m, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 4,52 (s, 4H), 4,38 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,70 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 3,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,48 (s, 24H), 3,00-2,97 (m, 12H), 2,85 (s, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,23-2,20 (m, 1H), 2,11 (d, *J* = 0,4 Hz, 3H), 1,93 (s, 9H), 1,83 (s, 3H), 1,67-1,60 (m, 6H), 1,46-1,38 (m, 3H), 1,24 (s, 1H), 0,85 (dd, *J* = 16,2, 6,6 Hz, 12H), 0,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 5H), 0,15-0,15 (m, 2H), 0,07 (s, 1H), -0,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).

[0870] O composto de carga de ligante **82** foi preparada como mostrado no **Esquema 29**, abaixo, e descrito abaixo.

Esquema 29



[0871] *Composto **81**:* A mistura de **78** (43 mg, 0,0414 mmol, 1,0 eq), **16a** (36 mg, 0,0412 mmol, 1,0 eq), e NaI (30 mg, 0,206 mmol, 5,0 eq.) em frasco de 2 dram foi dissolvido em 2 ml de DMF anidro. Uma quantidade catalítica (20 µl) de solução a 0,5 M de DIEA em DMF foi adicionada por meio de seringa. A mistura foi aquecida a 55 ºC em um banho de óleo durante a noite. A reação foi concluída por LC/MS. A mistura foi resfriada em um banho gelado e diluída com 1 ml de água. Após a filtração, a mistura bruta escura foi purificada por coluna de HPLC preparativa de EZ (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram coletadas, congeladas em um banho de gelo seco/acetona e liofilizadas para gerar 48 mg (62 %) de **81** como um sólido vermelho escuro. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{99}H_{132}N_9O_{27}^+$, 1878,92; encontrado 1879,9 (M+H). ^{1}H-RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 10,35 (s, 1H), 8,86-8,81 (m, 1H), 8,34-8,33 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (t, *J* = 12,9 Hz,

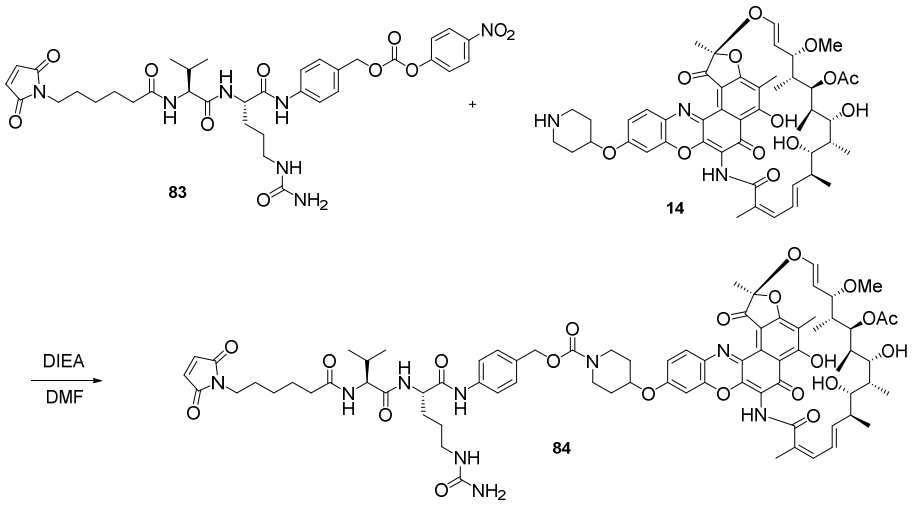
3H), 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 3H), 7,68 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,31 (td, *J* = 7,4, 0,8 Hz, 3H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,81-6,74 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 6,22-6,19 (m, 1H), 6,13-6,08 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,75 (dd, *J* = 12,8, 8,4 Hz, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,56 (s, 3H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,20 (dd, *J* = 9,5, 2,8 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H), 3,49-3,46 (m, 32H), 3,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,02 (s, 8H), 2,88 (d, *J* = 0,4 Hz, 3H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,62 (quinteto, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 10H), 1,74 (s, 5H), 1,58 (s, 5H), 1,45-1,43 (m, 2H), 1,37-1,34 (m, 1H), 0,83 (dd, *J* = 16,3, 6,8 Hz, 13H), 0,29 (s, 1H), 0,21-0,16 (m, 2H), 0,03-0,02 (m, 1H).

[0872] *Composto **82**:* A uma solução agitada do composto **81** (26 mg, 0,0138 mmol) da etapa anterior em 1,5 ml de DMF foi adicionado à solução de 5 % de piperidina (500 µl) em DMF e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 50 min, a reação foi concluída por LC/MS. O produto bruto foi, então, purificado por coluna de HPLC preparativa de EZ (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram coletadas, congeladas em um banho de gelo seco/acetona e liofilizadas para gerar 17,6 mg (77 %) de **82** como um sólido avermelhado. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{84}H_{122}N_9O_{25}^+$, 1656,85 (base livre); encontrado 1658,7 (M+H), 1655,7 (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 10,25 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,26-8,17 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,12-6,09 (m, 1H), 6,04-6,01 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,76 (dd, *J* = 12,6,

8,7 Hz, 1H), 4,70 (dq, *J* = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,37-4,36 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,58 (t, *J* = 5,5 Hz, 3H), 3,48 (t, *J* = 1,9 Hz, 32H), 3,14-3,07 (m, 3H), 3,02 (d, *J* = 9,5 Hz, 10H), 2,96-2,93 (m, 4H), 2,91-2,87 (m, 4H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,63-2,62 (m, 3H), 2,38-2,35 (m, 1H), 1,95 (dd, *J* = 3,4, 0,7 Hz, 8H), 1,92 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,68 (dd, *J* = 2,2, 1,6 Hz, 1H), 1,59 (s, 5H), 1,45-1,43 (m, 2H), 1,38-1,35 (m, 1H), 1,22 (s, 1H), 0,84 (dt, *J* = 12,6, 5,0 Hz, 10H), 0,79-0,77 (m, 2H), 0,06-0,01 (m, 1H).

[0873] O composto de carga de ligante **84** foi preparada como mostrado no **Esquema 30**, abaixo, e descrito abaixo.

Esquema 30

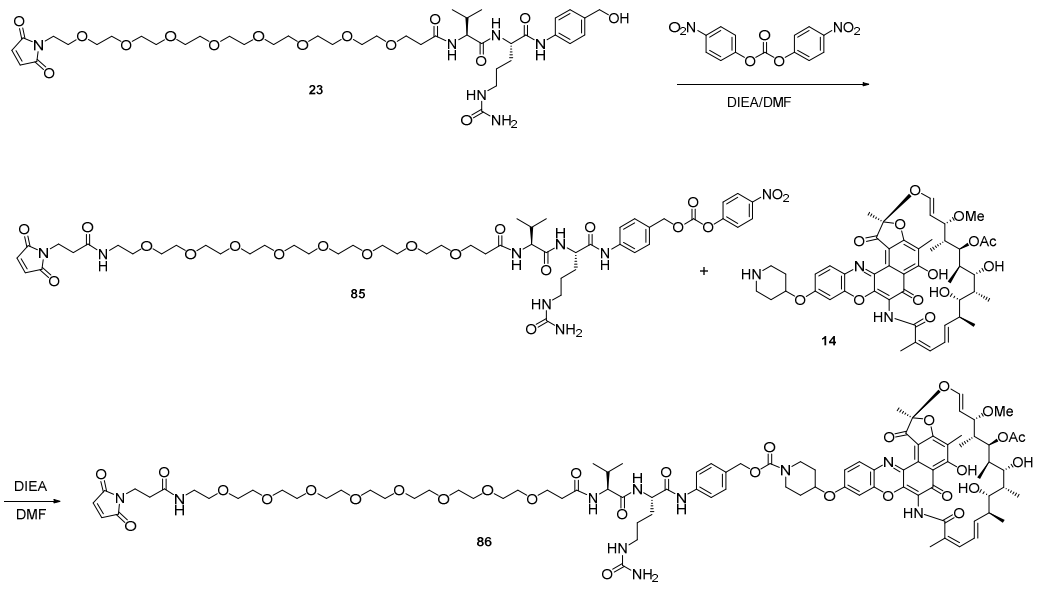


[0874] *Composto **84**:* A uma solução agitada de composto comercialmente disponível **83** (14 mg, 0,0186 mmol, 1,5 eq.) e composto **14** (11 mg, 0,0124 mmol, 1,0 eq.) em 2,5 ml de DMF anidro foi adicionado DIEA (4,3 µl, 0,0248 mmol, 2,0 eq.) e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 15 min, a reação foi concluída por LC/MS. O produto bruto foi, então, purificado por coluna de HPLC preparativa de EZ (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água,

0,05 % de AcOH). As frações puras foram coletadas, congeladas em um banho de gelo seco/acetona e liofilizadas para gerar 11,4 mg (64 %) de **84** como um sólido avermelhado. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{77}H_{95}N_9O_{21}$, 1481,66; encontrado 1482,6 (M+H), 1480,6 (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,99 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 7,87 (s l., 1H), 7,80 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,30 Hz, 2H), 7,24 - 7,34 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 5,95 - 6,00 (m, 1H), 5,81 (s l., 1H), 5,40 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,91 (s l., 1H), 4,79 (s l., 1H), 4,35 - 4,41 (m, 1H), 4,19 (t, *J* = 7,57 Hz, 2H), 3,73 (s l., 2H), 3,38 (s l., 2H), 3,08 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,82 - 3,05 (m, 6H), 2,78 (s l., 1H), 2,64 (s l., 1H), 2,54 (s l., 1H), 2,37 (d, *J* = 4,40 Hz, 6H), 2,25 (s l., 1H), 2,02 - 2,23 (m, 6H), 1,93 - 2,02 (m, 9H), 1,90 (s, 2H), 1,67 (s l., 5H), 1,60 (s l., 4H), 1,43 - 1,55 (m, 6H), 1,28 - 1,43 (m, 2H), 1,14 - 1,28 (m, 3H), 0,72 - 0,95 (m, 6H), 0,67 (s l., 2H), 0,07 (s, 1H).

[0875] O composto de carga de ligante **86** foi preparada como mostrado no **Esquema 31**, abaixo, e descrito abaixo.

Esquema 31



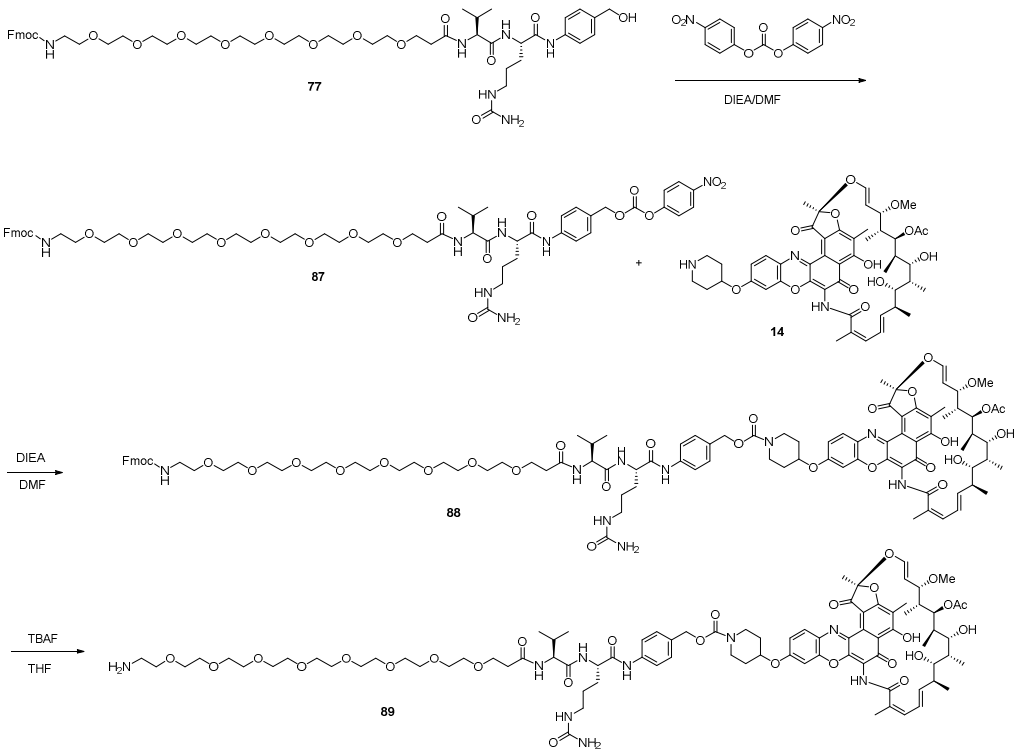
[0876] *Composto **85**:* A uma solução agitada do composto **23** (85 mg, 0,0894 mmol, 1,0 eq.) e bis(4-nitrofenil) carbonato (82 mg, 0,2682 mmol, 3,0 eq.) sob argônio em DMF anidro (2,5 ml), foi adicionado DIEA (31 µl, 0,1788 mmol, 2,0 eq.) e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concluída por análise de LC/MS. A mistura resultante foi purificada diretamente em uma coluna aquosa C18 de 100 g *via* sistema ISCO (eluição de gradiente: 10 - 100 % de MeCN em água, 0,05 % de ácido acético em ambos, ao longo de 30 min). As frações que contêm produto foram combinadas, congeladas em gelo seco e liofilizadas durante a noite fornecendo o composto do título **85** como um sólido avermelhado escuro. (68 mg, 69 %). MS: calculado para $C_{51}H_{74}N_8O_{20}$, 1118,50; encontrado 1120,0 (M+H).

[0877] *Composto **86**:* O composto do título foi preparado usando o produto químico de carga de ligante descrito no composto **84**. A uma solução agitada do composto **85** (12 mg, 0,01085 mmol, 1,2 eq.) e composto **14** (8 mg, 0,00905 mmol, 1,0 eq.) em DMF anidro (1,5 ml), foi adicionado com DIEA

(3,2 µl, 0,0180 mmol, 2,0 eq.) e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 30 min, a reação foi concluída para gerar um produto desejado por LC/MS. O produto bruto foi, então, purificado por coluna de HPLC preparativa de EZ (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram coletadas, congeladas em um banho de gelo seco/acetona e liofilizadas para gerar 12,5 mg (74 %) de **86** como um sólido avermelhado. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{93}H_{126}N_{10}O_{30}$, 1862,86; encontrado 1863,8 (M+H), 1886,8 (M+Na). ^{1}H-RMN (500 MHz; DMSO-d_6): δ 9,99 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 8,00 (t, *J* = 5,37 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,30 Hz, 2H), 7,25 - 7,34 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 5,97 (t, *J* = 5,62 Hz, 1H), 5,81 (s l., 1H), 5,40 (s, 2H), 5,24 (s l., 1H), 5,02 (s, 2H), 4,91 (s l., 1H), 4,78 (s l., 1H), 4,35 - 4,41 (m, 1H), 4,21 - 4,25 (m, 1H), 3,74 (s l., 2H), 3,53 - 3,69 (m, 5H), 3,43 - 3,53 (m, 38H), 3,34 - 3,39 (m, 3H), 3,29 (s l., 1H), 3,06 - 3,18 (m, 4H), 2,84 - 3,06 (m, 5H), 2,78 (s l., 1H), 2,45 - 2,49 (m, 1H), 2,30 - 2,40 (m, 3H), 2,17 (s l., 2H), 1,93 - 2,05 (m, 9H), 1,90 (s, 1H), 1,72 (s l., 1H), 1,53 - 1,69 (m, 7H), 1,42 - 1,53 (m, 1H), 1,33 - 1,42 (m, 1H), 0,86 (d, *J* = 6,84 Hz, 6H), 0,82 (d, *J* = 6,84 Hz, 6H), 0,67 (s l., 4H).

[0878] O composto de carga de ligante **89** foi preparada como mostrado no **Esquema 32**, abaixo, e descrito abaixo.

Esquema 32



[0879] *Composto **87**:* O composto do título foi preparado usando o mesmo procedimento descrito para o composto **85**. A uma solução agitada do composto **77** (56 mg, 0,0546 mmol, 1,0 eq.) e bis(4-nitrofenil) carbonato (50 mg, 0,1638 mmol, 3,0 eq.) sob argônio em DMF anidro (1,5 ml), foi adicionado DIEA (19 µl, 0,1092 mmol, 2,0 eq.) para gerar um sólido avermelhado escuro. (43 mg, 67 %). MS: calculado para $C_{59}H_{79}N_7O_{19}$, 1189,54; encontrado 1190,5 (M+H), 1212,5 (M+Na).

[0880] *Composto **88**:* O composto do título foi preparado usando o produto químico de carga de ligante descrito para o composto **86**. A solução do composto **87** (40,3 mg, 0,0339 mmol, 1,0 eq.) e composto **14** (30 mg, 0,0339 mmol, 1,0 eq.) em DMF anidro (3 ml) foi agitada à temperatura ambiente para gerar 50,7 mg (77 %) de **88** como um sólido avermelhado. MS: calculado para $C_{101}H_{131}N_9O_{29}$, 1933,91; encontrado 1935,7 (M+H), 1957,8 (M+Na).

[0881] *Composto **89**:* A uma solução agitada do composto **88** (34 mg, 0,0175 mmol, 1,0 eq.) em THF anidro (2,5 ml) foi adicionado TBAF (1,0 M de solução em THF, 35 µl, 0,0351 mmol, 2,0 eq.) e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 30 min, a reação foi concluída por LC/MS. O produto bruto foi purificado por coluna de HPLC preparativa de EZ (Gemini, 5 µm, 150 mm x 30 mm, eluentes: 10 - 95 % de MeCN em água, 0,05 % de AcOH). As frações puras foram coletadas, congeladas em um banho de gelo seco/acetona e liofilizadas por 30 h para gerar 23,5 mg (79 %) de **89** como um sólido avermelhado. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{86}H_{121}N_9O_{27}$, 1711,84; encontrado 1713,7 (M+H), 1711,6 (M-H). ^{1}H-RMN (500 MHz; DMSO-d_6): 9,99 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 7,83 - 7,89 (m, 2H), 7,58 - 7,62 (m, *J* = 8,79 Hz, 2H), 7,29 - 7,33 (m, *J* = 8,30 Hz, 2H), 7,18 (s l., 1H), 5,97 (t, *J* = 5,37 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,89 (s l., 1H), 4,76 - 4,83 (m, 1H), 4,35 - 4,41 (m, 1H), 4,21 - 4,25 (m, 1H), 3,73 (s l., 2H), 3,44 - 3,68 (m, 39H), 3,38 (t, *J* = 5,62 Hz, 3H), 3,29 (s l., 2H), 2,90 - 3,14 (m, 7H), 2,75 - 2,81 (m, 1H), 2,68 (t, *J* = 5,62 Hz, 2H), 2,64 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H), 2,45 - 2,48 (m, 1H), 2,35 - 2,41 (m, 2H), 2,15 (s l., 3H), 1,92 - 2,02 (m, 10H), 1,90 (s, 1H), 1,63 - 1,72 (m, 5H), 1,59 (d, *J* = 9,28 Hz, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,84 Hz, 1H), 1,37 (dd, *J* = 6,35, 16,12 Hz, 1H), 0,73 - 0,93 (m, 13H), 0,68 (s l., 3H). Exemplo 20: Ensaio 1 de Concentração Inibitória Mínima de Caldo (MIC)

[0882] Para testar a potência de análogos de rifamicina da revelação *in vitro*, um ensaio de inibição de crescimento de caldo foi desenvolvido. Para o ensaio, *S. aureus* NRS384 foi cultivado em Caldo de Soja Tríptico (TSB) durante a

noite, então, subcultivado a 1:50 em TSB fresco e cultivado por duas horas adicionais. A cultura foi, então, peletizada por meio de centrifugação e lavada duas vezes em PBS. A cultura foi, então, diluída a $1x10^4$ cfu/ml em TSB e 50 µl da suspensão foram adicionados por poço a uma placa de microtitulação de 96 poços em duplicata. Uma série de diluições do antibiótico indicado (um análogo de acordo com a revelação ou uma Rifampicina análoga anteriormente conhecida) foi adicionado a 1:1 para uma concentração de partida final de $1x10^{-5}$ M com diluições de 1:3. As placas foram incubadas a 37 °C com agitação por 24 h e, então, o OD600 nm foi lido em um Spectramax i3 Minimax 300.

[0883] Os reagentes usados e números de lote são mostrados na **Tabela 4**, abaixo.

Tabela 4: Reagentes e Números de Lote para Ensaio MIC

Reagente	**Vendedor**	**nº de catálogo**	**Lote**
PBS	Gibco	20012-043	2003838
S. aureus NRS384	Recursos de BEI	NR-46070	
Caldo de Soja Tríptico (TSB)	Teknova	T1525	T014420G1801
Placas de diluição	Greiner Bio one	780261	B17073CP

[0884] As menores concentrações que inibiram o crescimento de *S. aureus* (concentração inibitória mínima, MIC) são listadas na **Tabela 5**. Uma plotagem do ensaio de inibição de *S. aureus* conduzido com análogos de rifamicina, de acordo com a revelação, é mostrada como a **Figura 1**.

Tabela 5: Concentração inibitória mínima (MIC) de antibióticos em um ensaio de inibição de crescimento de caldo.

Análogo de rifamicina testado	Mol. Peso (Da)	MIC de Caldo de *S. aureus* (M)
Rifampicina	**823**	**4,6E-09**
1a	815	1,4E-08
1b	890	1,2E-07
1d	813	3,7E-07
14	883	4,1E-08
16a	823	1,5E-09
16d	843	4,1E-08
16e	858	4,6E-09

[0885] Como mostrado na **Tabela 5**, todos os análogos de rifamicina, de acordo com a revelação, são eficazes em inibir o crescimento de *S. aureus* em concentrações sub-micromolares a nanomolares. O análogo **16a** inibiu o crescimento de S. aureus de forma mais potente que rifampicina com uma MIC de 1,5 x 10^{-9}M.

Exemplo 21: Ensaio 1 de Extermínio Intracelular

[0886] A atividade dos compostos de análogo de rifamicina contra *S. aureus* foi testada em um ensaio de "extermínio" intracelular.

[0887] Os reagentes usados e números de lote são mostrados na **Tabela 6**, abaixo.

Tabela 6: Reagentes e Números de Lote para Ensaio Intracelular

Reagente	**Vendedor**	**nº de catálogo**	**Lote**
TSB	Teknova	T1525	T152517E1701
PBS	Gibco	20012-043	1951145
Triton X-100	Sigma	TX1568-1	
RPMI	Gibco	11875-093	1989237
FBS	Gibco	172667	138252-100
PMA	Sigma	P8139	MkBV849TV
Placa de 96 poços Costa	Corning	3904	16618025
Placas TSA	Teknova	T0144	T014420G1801
Pen/Strep	Gibco	15140-122	1953095
Placas de diluição	Greiner Bio one	780261	B17073CP
Gentamicina	Gibco	10131-035	1729122

[0888] A linhagem celular monocítica THP-1 foi cultivada em meios (RMPI + 10 % de FBS + 1 % de Penicilina/Estreptomicina), então, semeada em uma densidade de 1e5 células/poço em uma placa de 96 poços e diferenciada em macrófagos por três dias antes da infecção usando 200 nM de PMA. Uma cultura durante a noite de *S. aureus* NRS384 foi cultivada em RPMI, lavada duas vezes com PBS e novamente suspensa a 1e7 cfu/ml em PBS. THP-1 foram lavadas com meios mornos (RMPI sem FBS) para remover a Penicilina/Estreptomicina e, então, infectadas com a suspensão de *S. aureus* em uma multiplicidade de infecções de 10:1 (*S. aureus*: macrófagos). As placas foram giradas a 300 xg por 5 minutos para sincronizar a adesão das bactérias, então, incubadas a 37 °C por 2 horas. As bactérias de flutuação livre foram removidas lavando 2x com meios mornos e as *S. aureus* extracelulares restantes foram exterminadas pela adição de meios contendo gentamicina (50 ug/ml). Após 1 h, os meios foram aspirados e o composto indicado foi

adicionado a macrófagos infectados em meios contendo 50 µg/ml de gentamicina para prevenir o crescimento extracelular de *S. aureus*. Após 2 h, as placas foram lavadas 2x com RPMI morno sem FBS, e 100 ul de tampão de lise de THP-1 (0,1 % de Triton em PBS) foi adicionado a cada poço. A sobrevivência de *S. aureus* foi enumerada por unidades de formação de colônia através de diluições em série e plaqueamento em TSA.

[0889] Os resultados do ensaio de extermínio intracelular são mostrados na **Tabela 7** e **Figuras 2** e **3**. A concentração inibitória mínima (MIC) corresponde à concentração mais baixa de cada composto que resultou em erradicação de *S. aureus* intracelular.

Tabela 7: Resultados de Ensaio de Extermínio Intracelular

Análogo de Rifamicina Testado	MIC de extermínio intracelular
Rifampicina	>1,0E-06
1a	1,0E-06
1b	>1,0E-06
1d	>1,0E-06
14	1,0E-06
16a	4,0E-08
16d	1,0E-06
16e	1,0E-06

[0890] Como a tabela e as **Figuras 2** e **3** acima demonstram, os compostos **1a, 14, 16a, 16d,** e **16e** tiveram capacidade para extermínio de *S. aureus* intracelular aumentada em comparação à rifampicina, em que o composto **16a** tem a maior atividade.

Exemplo 22: Conjugação de Anticorpo MSR1-Fármaco

[0891] O anticorpo MSR1 (1-10 mg/ml) em 50 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, pH 7,5, foi tratado com 1 mM de ditiotreitol a 37 °C por 30 min. Após a filtração em gel (G-25, pH 4,5 de acetato de sódio), o composto derivado de carga de ligante de maleimido **25** (1,2 equivalentes/grupo SH) em DMSO (10 mg/ml) foi adicionado ao anticorpo reduzido e a mistura ajustada para pH 7,0 com 1 M de HEPES (pH 7,4). Após 1 h a reação foi extinta com N-etil maleimida em excesso. Os conjugados foram purificados usando PBS com 5 % de glicerol por cromatografia por exclusão de tamanho e filtrados até esterilidade. As concentrações de proteína e a razão de carga para anticorpo foram determinadas por análise espectral UV. HPLC por exclusão de tamanho estabeleceu que todos os conjugados usados foram >90 % monoméricos, e RP-HPLC estabeleceu que houve <1 % de carga de ligante não conjugada. Todos os anticorpos conjugados foram analisados por HIC quanto aos valores de carregamento de carga de ligante. As razões de carga para anticorpo são relatadas na Tabela 8.

Tabela 8: Rendimento percentual e razões de carga para anticorpo para cada um dos conjugados de anticorpo e fármaco

Anticorpo	**Rendimento (%)**	**DAR (HIC)**
MSR1 ncADC H1H21234N-N297Q-**25**	50	3
Anticorpo de Controle de Isótipo N297Q-**25**	50	2

Caracterização de Conjugados por Cromatografia por Interação Hidrofóbica (HIC)

[0892] Para determinar o carregamento das cargas de ligante no anticorpo, os conjugados foram executados em um Agilent 1260 usando uma coluna de Butil HIC TSK-NPR usando um gradiente linear de fosfato de potássio a 1 M pH 8,5 em água ao longo de 60 min. O carregamento de carga foi determinado por integração de áreas de pico correspondentes às espécies de anticorpo conjugado e não conjugado.

Exemplo 23: Geração de Anticorpos Anti-MSR1

[0893] Os anticorpos Anti-MSR1 foram obtidos por imunização de um camundongo geneticamente modificado que compreende regiões variáveis de cadeia pesada de imunoglobulina humana e leve kappa que codificam DNA com um imunogene que compreende domínio extracelular de MSR1 humano recombinante fusionada a uma etiqueta de não histidina N-terminal (SEQ ID NO: 688) (R&D Systems, nº de Catálogo 2708-MS-050, Minneapolis, MN). Os camundongos usados para as imunizações foram camundongos Velocimunes ou camundongos que expressaram uma "cadeia leve universal" (camundongos “ULC”). O camundongo ULC produzida por anticorpos têm regiões variáveis de cadeia pesada diferentes, mas domínios variáveis de cadeia leve essencialmente idênticos.

[0894] A resposta imune de anticorpo foi monitorada por um imunoensaio específico de MSR1. Quando uma resposta imune desejada foi obtida, os esplenócitos foram coletados e fusionados com células de mieloma de camundongo para preservar suas viabilidades e formar linhagens celulares de hibridoma. As linhagens celulares de hibridoma foram triadas e selecionadas para identificar linhagens celulares que produzem anticorpos específicos de MSR1. Usando essa técnica diversos anticorpos anti-MSR1 quiméricos (isto é, domínios

variáveis humanos que possuem anticorpos e domínios constantes de camundongo) foram obtidos. Além disso, diversos anticorpos anti-MSR1 completamente humanos foram isolados diretamente de células B positivas para antígeno sem fusão a células de mieloma, como descrito no documento nº US 2007/0280945A1.

[0895] Determinadas propriedades biológicas dos anticorpos anti-MSR1 exemplificativos gerados de acordo com os métodos desse Exemplo são descritos em detalhes nos Exemplos estabelecidos abaixo.

Exemplo 24: Sequências de Aminoácido e Ácido Nucleico de Região Variável de Cadeia Pesada e Leve

[0896] A Tabela 9 estabelece os identificadores de sequência de aminoácidos do regiões variáveis de cadeia pesada e leve e CDRs de anticorpos anti-MSR1 selecionados descritos no presente documento. Os identificadores de sequência de ácidos nucleicos correspondentes são estabelecidos na Tabela 10.

Tabela 9: Identificadores de Sequência de Aminoácidos

	SEQ ID NOs:							
Designação de Anticorpo	**HCVR**	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**	**LCVR**	**LCDR1**	**LCDR2**	**LCDR3**
H1H21227N	2	4	6	8	10	12	14	16
H1H21228N	18	20	22	24	26	28	30	32
H1H21231N	34	36	38	40	42	44	46	48
H1H21234N	50	52	54	56	58	60	62	64
H1H21235N	66	68	70	72	74	76	78	80
H1H25685N	82	84	86	88	90	92	94	96

	SEQ ID NOs:							
Designação de Anticorpo	**HCVR**	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**	**LCVR**	**LCDR1**	**LCDR2**	**LCDR3**
H1H25690N	98	100	102	104	106	108	110	112
H1H25695N	114	116	118	120	122	124	126	128
H1H25700N	130	132	134	136	138	140	142	144
H1H27729P	146	148	150	152	154	156	158	160
H1H27731P	162	164	166	168	170	172	174	176
H1H27732P	178	180	182	184	186	188	190	192
H1H27734P	194	196	198	200	202	204	206	208
H1H27736P	210	212	214	216	218	220	222	224
H1H27739P	226	228	230	232	234	236	238	240
H1H27747P	242	244	246	248	250	252	254	256
H1H27749P	258	260	262	264	266	268	270	272
H1H27751P	274	276	278	280	282	284	286	288
H1H27754P	290	292	294	296	298	300	302	304
H1H27756P	306	308	310	312	314	316	318	320
H1H27760P2	322	324	326	328	90	92	94	96
H1H27761P2	330	332	334	336	90	92	94	96
H1H27762P2	338	340	342	344	90	92	94	96
H1H27766P2	346	348	350	352	90	92	94	96
H1H27771P2	354	356	358	360	362	364	366	368
H1xH27759P2	370	372	374	376	90	92	94	96
H1xH27773P2	378	380	382	384	362	364	366	368
H1xH27778P2	386	388	390	392	362	364	366	368
H1xH29273P2	394	396	397	400	90	92	94	96
H1xH29282P2	402	404	406	408	90	92	94	96

	SEQ ID NOs:							
Designação de Anticorpo	**HCVR**	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**	**LCVR**	**LCDR1**	**LCDR2**	**LCDR3**
H1xH29283P2	410	412	414	416	90	92	94	96
H2M21229N	420	422	424	426	428	430	432	434
H2M21230N	436	438	440	442	444	446	448	450
H2M21232N	452	454	456	458	460	462	464	466

Tabela 10: Identificadores de Sequência de Ácidos Nucleicos

	SEQ ID NOs:							
Designação de Anticorpo	**HCVR**	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**	**LCVR**	**LCDR1**	**LCDR2**	**LCDR3**
H1H21227N	1	3	5	7	9	11	13	15
H1H21228N	17	19	21	23	25	27	29	31
H1H21231N	33	35	37	39	41	43	45	47
H1H21234N	49	51	53	55	57	59	61	63
H1H21235N	65	67	69	71	73	75	77	79
H1H25685N	81	83	85	87	89	91	93	95
H1H25690N	97	99	101	103	105	107	109	111
H1H25695N	113	115	117	119	121	123	125	127
H1H25700N	129	131	133	135	137	139	141	143
H1H27729P	145	147	149	151	153	155	157	159
H1H27731P	161	163	165	167	169	171	173	175
H1H27732P	177	179	181	183	185	187	189	191
H1H27734P	193	195	197	199	201	203	205	207
H1H27736P	209	211	213	215	217	219	221	223

	SEQ ID NOs:							
Designação de Anticorpo	**HCVR**	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**	**LCVR**	**LCDR1**	**LCDR2**	**LCDR3**
H1H27739P	225	227	229	231	233	235	237	239
H1H27747P	241	243	245	247	249	251	253	255
H1H27749P	257	259	261	263	265	267	269	271
H1H27751P	273	275	277	279	281	283	285	287
H1H27754P	289	291	293	295	297	299	301	303
H1H27756P	305	307	309	311	313	315	317	319
H1H27760P2	321	323	325	327	89	91	93	95
H1H27761P2	329	331	333	335	89	91	93	95
H1H27762P2	337	339	341	343	89	91	93	95
H1H27766P2	345	347	349	351	89	91	93	95
H1H27771P2	353	355	357	359	361	363	365	367
H1xH27759P2	369	371	373	375	89	91	93	95
H1xH27773P2	377	379	381	383	361	363	365	367
H1xH27778P2	385	387	389	391	361	363	365	367
H1xH29273P2	393	395	397	399	89	91	93	95
H1xH29282P2	401	403	405	407	89	91	93	95
H1xH29283P2	409	411	413	415	89	91	93	95
H2M21229N	419	421	423	425	427	429	431	433
H2M21230N	435	437	439	441	443	445	447	449
H2M21232N	451	453	455	457	459	461	463	465

[0897] Os anticorpos são tipicamente denominados no presente documento de acordo com a seguinte nomenclatura: prefixo Fc (por exemplo, "H1H," "H2aM," *etc.*), seguido por um identificador numérico (por exemplo, "21227," "21228,"

"21231," *etc*.), seguido por um sufixo "P", "N" ou "P2", como mostrado nas Tabelas 9 e 10. Desse modo, de acordo com essa nomenclatura, um anticorpo pode ser denominado no presente documento, por exemplo, "H1H21227N," "H2aM21228N," "H1H27729P," "H1H27760P2," *etc*. O prefixo nas designações de anticorpo usado no presente documento indica o isótipo de região Fc particular do anticorpo. Em particular, um anticorpo “H1H” tem uma Fc de IgG1 humana (todas as regiões variáveis são completamente humanas, como denotado pelo primeiro 'H' na designação de anticorpo), embora um anticorpo "H2aM" tenha uma Fc de IgG2a de camundongo. Como será observado por uma pessoa de habilidade comum na técnica, um anticorpo que tem um isótipo de Fc particular pode ser convertido em um anticorpo com um isótipo de Fc diferente (por exemplo, um anticorpo com uma Fc de IgG4 de camundongo pode ser convertida em um anticorpo com uma IgG1 humana, *etc*.), mas em qualquer evento, os domínios variáveis (incluindo as CDRs) - que são indicados pelos identificadores numéricos mostrados nas Tabelas 9 e 10 - permanecerão os mesmos, e as propriedades de ligação são esperadas como idênticas ou substancialmente similares independentemente da natureza do domínio de Fc.

[0898] *Modificações de Anticorpo.* Três anticorpos anti-MSR1 descritos no Exemplo 23 (21227N, 21231N, 21234N) foram produzidos com a porção de Fcγ humana original, bem como uma versão com uma mutação de ponto único N297Q para todos os três anticorpos anti-MSR1. Todos os outros anticorpos descritos no presente documento foram feitos com uma mutação de ponto único N297Q na porção de Fcγ humana. Uma terceira versão, uma mutação N297D foi produzida para o anticorpo

21227N apenas.

Exemplo 25: Afinidades de Ligação Derivadas de Ressonância de Plasmon de Superfície e Constantes de Cinética de Anticorpos Anti-MSR1 Monoclonais Humanos

[0899] As afinidades de ligação e constantes de cinética de anticorpos anti-MSR1 humanos para reagentes de MSR1 diferentes foram determinadas por ressonância de plasmon de superfície em tempo real (Biacore 4000). Todos os estudos de ligação foram realizados em 10 mM de HEPES, 150 mM de NaCl , 3 mM de EDTA, e 0,05 % em v/v de Tensoativo Tween-20, pH 7,4 (HBS-ET) de tampão de execução a 25 °C e 37 °C. A superfície de chip sensor CM4 Biacore foi primeiro derivada por acoplamento de amina com o anticorpo policlonal específico Fcγ anti-humano de cabra (Jackson ImmunoResearch Laboratories, nº de Catálogo BR-1008-39) para capturar anticorpos monoclonais anti-MSR1. Os estudos de ligação foram realizados no domínio extracelular de MSR1 humano expressado com uma etiqueta de não histidina N-terminal (SEQ ID NO: 688) (His9-hMSR1; R&D Systems, nº de Catálogo 2708-MS), e domínio extracelular de MSR1 de macaco expressado com uma etiqueta de hexa-histidina-myc-myc N-terminal ("hexa-histidina" revelada como SEQ ID NO: 689) (HMM-mfMSR1; SEQ ID NO: 418). As concentrações diferentes de His9-hMSR1 e HMM-mfMSR1 (100 nM - 3,7 nM; diluições em série 3 vezes) foram primeiro preparadas em tampão de execução de HBS-ET e foram injetadas ao longo de superfície de anticorpo monoclonal anti-MSR1 capturada por Fcγ anti-humano por 3 minutos em uma taxa de fluxo de 30 µl/minuto, enquanto a dissociação de reagente de MSR1 ligado ao anticorpo monoclonal ligado foi monitorada por 10 minutos em tampão de execução de HBS-ET.

[0900] A taxa de associação (k_a) e a taxa de dissociação (k_d) foram determinadas ajustando os sensorgramas de ligação em tempo real para um modelo de ligação 1:1 com limitação de transporte de massa usando software de ajuste de curva Scrubber 2.0c. A constante de equilíbrio de dissociação de ligação (K_D) e a meia-vida dissociativa (t½) foram calculadas a partir das taxas cinéticas como:

$$K_D\ (M) = \frac{kd}{ka},\ e\ t½\ (min) = \frac{\ln(2)}{60 * kd}$$

[0901] Os parâmetros cinéticos de ligação para ligação de His9-hMSR1 ou HMM-mfMSR1 aos anticorpos monoclonais anti-MSR1 diferentes a 25 °C e 37 °C são mostrados nas Tabelas 11 e 12, respectivamente.

Tabela 11: Afinidades de Ligação Biacore de mAbs Anti-MSR1 a 25 °C

Ligação a 25 °C / Formato de Captura de Anticorpo					
Anticorpo	**Analito**	**ka ($M^{-1}s^{-1}$)**	**kd (s^{-1})**	**K_D (Molar)**	**t½ (min)**
H1H21227N-N297Q	His9-hMSR1	1,23E+06	4,89E-05	3,97E-11	236
	HMM-mfMSR1	1,36E+06	7,51E-05	5,53E-11	154
H1H21227N-N297D	His9-hMSR1	1,14E+06	3,79E-05	3,33E-11	305
	HMM-mfMSR1	1,35E+06	4,03E-05	2,99E-11	287
H1H21231N-N297Q	His9-hMSR1	3,99E+05	5,88E-05	1,47E-10	196
	HMM-mfMSR1	2,40E+05	9,03E-05	3,76E-10	128
H1H21234N-N297Q	His9-hMSR1	4,97E+05	1,00E-05*	2,01E-11	1155
	HMM-mfMSR1	4,08E+05	1,95E-05	4,66E-11	593
H1H27729P-N297Q	His9-hMSR1	1,97E+05	1,07E-03	5,45E-09	11
	HMM-mfMSR1	2,69E+05	2,12E-03	7,90E-09	5
H1H27731P-N297Q	His9-hMSR1	1,29E+05	2,24E-05	1,74E-10	515
	HMM-mfMSR1	9,82E+04	4,69E-05	4,77E-10	247
H1H27732P-N297Q	His9-hMSR1	1,25E+05	1,00E-05*	8,01E-11	1155

Ligação a 25 °C / Formato de Captura de Anticorpo					
Anticorpo	**Analito**	**ka ($M^{-1}s^{-1}$)**	**kd (s^{-1})**	**K_D (Molar)**	**t½ (min)**
	HMM-mfMSR1	1,28E+05	3,17E-05	2,48E-10	364
H1H27734P-N297Q	His9-hMSR1	4,20E+05	1,11E-03	2,64E-09	10
	HMM-mfMSR1	4,23E+05	2,91E-03	6,88E-09	4
H1H27736P-N297Q	His9-hMSR1	5,15E+05	2,31E-04	4,48E-10	50
	HMM-mfMSR1	4,64E+05	5,87E-04	1,27E-09	20
H1H27739P-N297Q	His9-hMSR1	3,75E+05	1,03E-03	2,74E-09	11
	HMM-mfMSR1	3,52E+05	1,44E-04	4,10E-10	80
H1H27747P-N297Q	His9-hMSR1	2,43E+05	6,52E-04	2,69E-09	18
	HMM-mfMSR1	2,31E+05	8,74E-04	3,78E-09	13
H1H27749P-N297Q	His9-hMSR1	3,18E+05	1,76E-05	5,54E-11	656
	HMM-mfMSR1	2,49E+05	4,27E-05	1,71E-10	271
H1H27751P-N297Q	His9-hMSR1	1,78E+06	3,05E-04	1,72E-10	38
	HMM-mfMSR1	7,44E+05	7,49E-04	1,01E-09	15
H1H27754P-N297Q	His9-hMSR1	2,90E+05	1,00E-05*	3,44E-11	1155
	HMM-mfMSR1	2,35E+05	1,76E-05	7,50E-11	657
H1H27756P-N297Q	His9-hMSR1	3,00E+05	1,22E-04	4,06E-10	94
	HMM-mfMSR1	3,58E+05	2,44E-03	6,81E-09	5
H1H27760P-N297Q	His9-hMSR1	4,54E+05	9,09E-04	2,00E-09	13
	HMM-mfMSR1	3,63E+05	7,01E-04	1,93E-09	16
H1H27759P-N297Q	His9-hMSR1	5,99E+05	1,22E-03	2,03E-09	9
	HMM-mfMSR1	4,17E+05	9,19E-04	2,20E-09	13
H1H27761P-N297Q	His9-hMSR1	3,12E+05	5,10E-04	1,63E-09	23
	HMM-mfMSR1	3,18E+05	5,97E-04	1,88E-09	19
H1H27762P-N297Q	His9-hMSR1	9,89E+05	1,83E-03	1,85E-09	6
	HMM-mfMSR1	1,25E+06	1,99E-03	1,59E-09	6
H1H27766P-N297Q	His9-hMSR1	2,34E+05	1,86E-05	7,96E-11	620
	HMM-mfMSR1	1,57E+05	7,94E-05	5,06E-10	145
H1H27771P-N297Q	His9-hMSR1	6,86E+05	9,58E-04	1,40E-09	12
	HMM-mfMSR1	5,19E+05	5,26E-03	1,01E-08	2,2
H1H27773P-	His9-hMSR1	6,58E+05	2,63E-03	3,99E-09	4

Ligação a 25 °C / Formato de Captura de Anticorpo					
Anticorpo	**Analito**	**ka ($M^{-1}s^{-1}$)**	**kd (s^{-1})**	**K_D (Molar)**	**t½ (min)**
N297Q	HMM-mfMSR1	6,43E+05	1,96E-03	3,05E-09	6
H1H27778P-N297Q	His9-hMSR1	5,75E+05	3,94E-04	6,85E-10	29
	HMM-mfMSR1	4,67E+05	1,36E-03	2,91E-09	8
H1H21234N	His9-hMSR1	6,04E+05	1,00E-05*	1,66E-11	1155
	HMM-mfMSR1	3,36E+05	1,00E-05*	2,98E-11	1155
H1H21231N	His9-hMSR1	4,77E+05	1,00E-05*	2,10E-11	1155
	HMM-mfMSR1	2,74E+05	6,39E-05	2,33E-10	181
H1H21227N	His9-hMSR1	1,20E+06	1,44E-05	1,20E-11	800
	HMM-mfMSR1	1,27E+06	4,41E-05	3,48E-11	262
Controle de não ligação	His9-hMSR1	NB$	NB$	NB$	NB$
	HMM-mfMSR1	NB$	NB$	NB$	NB$

* indica que nenhuma dissociação de His9-hMSR1 ou HMM-mfMSR1 foi observada sob as condições experimentais atuais e o valor de k_d foi manualmente fixado em 1,00E-05 enquanto ajustava os dados

$ indica que nenhuma ligação foi observada sob as condições experimentais atuais.

Tabela 12: Afinidades de Ligação Biacore de mAbs Anti-MSR1 a 37 °C

Ligação a 37 °C / Formato de Captura de Anticorpo					
Anticorpo	**Analito**	**ka ($M^{-1}s^{-1}$)**	**kd (s^{-1})**	**K_D (Molar)**	**t½ (min)**
H1H21227N-N297Q	His9-hMSR1	2,67E+06	1,23E-05	4,60E-12	941
	HMM-mfMSR1	2,74E+06	1,08E-05	3,95E-12	1069
H1H21227N-N297D	His9-hMSR1	2,73E+06	1,00E-05*	3,66E-12	1155
	HMM-mfMSR1	2,68E+06	2,42E-05	9,03E-12	477

Ligação a 37 °C / Formato de Captura de Anticorpo					
Anticorpo	**Analito**	**ka ($M^{-1}s^{-1}$)**	**kd (s^{-1})**	**K_D (Molar)**	**t½ (min)**
H1H21231N-N297Q	His9-hMSR1	5,34E+05	1,15E-04	2,15E-10	101
	HMM-mfMSR1	5,87E+05	1,09E-04	1,86E-10	106
H1H21234N-N297Q	His9-hMSR1	7,87E+05	1,00E-05*	1,27E-11	1155
	HMM-mfMSR1	7,50E+05	1,00E-05*	1,33E-11	1155
H1H27729P-N297Q	His9-hMSR1	2,39E+05	2,04E-03	8,53E-09	6
	HMM-mfMSR1	4,07E+05	3,49E-03	8,58E-09	3,3
H1H27731P-N297Q	His9-hMSR1	2,86E+05	1,32E-04	4,62E-10	88
	HMM-mfMSR1	2,78E+05	1,87E-04	6,74E-10	62
H1H27732P-N297Q	His9-hMSR1	2,81E+05	3,12E-05	1,11E-10	370
	HMM-mfMSR1	3,34E+05	1,06E-04	3,17E-10	109
H1H27734P-N297Q	His9-hMSR1	1,09E+06	1,90E-03	1,74E-09	6
	HMM-mfMSR1	9,49E+05	3,20E-03	3,37E-09	4
H1H27736P-N297Q	His9-hMSR1	1,02E+06	7,33E-04	7,17E-10	16
	HMM-mfMSR1	2,01E+06	1,28E-03	6,37E-10	9
H1H27739P-N297Q	His9-hMSR1	7,76E+05	2,88E-03	3,72E-09	4
	HMM-mfMSR1	2,25E+06	8,42E-04	3,74E-10	14
H1H27747P-N297Q	His9-hMSR1	5,13E+05	2,76E-03	5,37E-09	4
	HMM-mfMSR1	6,57E+05	2,28E-03	3,47E-09	5
H1H27749P-N297Q	His9-hMSR1	4,97E+05	2,42E-04	4,86E-10	48
	HMM-mfMSR1	4,77E+05	1,72E-04	3,61E-10	67
H1H27751P-N297Q	His9-hMSR1	1,45E+06	9,43E-04	6,50E-10	12
	HMM-mfMSR1	1,17E+06	1,80E-03	1,55E-09	6
H1H27754P-N297Q	His9-hMSR1	6,63E+05	2,53E-05	3,81E-11	457
	HMM-mfMSR1	7,01E+05	3,53E-05	5,04E-11	327
H1H27756P-N297Q	His9-hMSR1	6,63E+05	7,71E-04	1,16E-09	15
	HMM-mfMSR1	8,02E+05	3,19E-03	3,97E-09	4
H1H27760P-N297Q	His9-hMSR1	1,08E+06	1,89E-03	1,74E-09	6
	HMM-mfMSR1	1,52E+06	1,59E-03	1,05E-09	7
H1H27759P-	His9-hMSR1	1,03E+06	2,30E-03	2,24E-09	5

Ligação a 37 °C / Formato de Captura de Anticorpo					
Anticorpo	**Analito**	**ka ($M^{-1}s^{-1}$)**	**kd (s^{-1})**	**K_D (Molar)**	**t½ (min)**
N297Q	HMM-mfMSR1	1,46E+06	1,88E-03	1,28E-09	6
H1H27761P-N297Q	His9-hMSR1	6,81E+05	2,22E-03	3,26E-09	5
	HMM-mfMSR1	9,20E+05	2,14E-03	2,32E-09	5
H1H27762P-N297Q	His9-hMSR1	3,06E+06	1,96E-03	6,40E-10	6
	HMM-mfMSR1	2,82E+06	1,97E-03	6,98E-10	6
H1H27766P-N297Q	His9-hMSR1	3,40E+05	7,72E-05	2,27E-10	150
	HMM-mfMSR1	3,43E+05	5,89E-04	1,72E-09	20
H1H27771P-N297Q	His9-hMSR1	1,35E+06	2,04E-03	1,51E-09	6
	HMM-mfMSR1	4,94E+05	9,07E-03	1,84E-08	1,3
H1H27773P-N297Q	His9-hMSR1	9,19E+05	3,07E-03	3,34E-09	4
	HMM-mfMSR1	9,60E+05	5,06E-03	5,27E-09	2,3
H1H27778P-N297Q	His9-hMSR1	1,19E+06	6,55E-04	5,49E-10	18
	HMM-mfMSR1	1,19E+06	1,25E-03	1,05E-09	9
H1H21234N	His9-hMSR1	6,76E+05	1,00E-05*	1,48E-11	1155
	HMM-mfMSR1	7,26E+05	1,00E-05*	1,38E-11	1155
H1H21231N	His9-hMSR1	7,02E+05	9,09E-05	1,30E-10	127
	HMM-mfMSR1	7,12E+05	7,82E-05	1,10E-10	148
H1H21227N	His9-hMSR1	2,56E+06	1,85E-05	7,24E-12	624
	HMM-mfMSR1	2,76E+06	1,00E-05*	3,62E-12	1155
Controle de não ligação	His9-hMSR1	NB$	NB$	NB$	NB$
	HMM-mfMSR1	NB$	NB$	NB$	NB$

* indica que nenhuma dissociação de His9-hMSR1 ou HMM-mfMSR1 foi observada sob as condições experimentais atuais e o valor de k_d foi manualmente fixado em 1,00E-05 enquanto ajustava os dados

$ indica que nenhuma ligação foi observada sob as condições experimentais atuais.

[0902] A 25 °C, todos dentre os anticorpos monoclonais anti-MSR1, de acordo com a revelação, se ligaram a His9-hMSR1 com valores de K_D na faixa de 12 pM a 5,45 nM, como mostrado na Tabela 11. A 37 °C, todos dentre os anticorpos monoclonais anti-MSR1 da revelação se ligaram a His9-hMSR1 com valores de K_D na faixa de 3,66 pM a 8,53 nM, como mostrado na Tabela 12.

[0903] A 25 °C, todos dentre os anticorpos monoclonais anti-MSR1, de acordo com a revelação, se ligaram a HMM-mfMSR1 com valores de K_D na faixa de 29,9 pM a 10,1 nM, como mostrado na Tabela 11. A 37 °C, todos dentre os anticorpos monoclonais anti-MSR1 da revelação se ligaram a HMM-mfMSR1 com valores de K_D na faixa de 3,62 pM a 18,4 nM, como mostrado na Tabela 12.

Exemplo 26: Afinidades de Ligação Derivadas de Octeto e Constantes de Cinética de Anticorpos Anti-MSR1 Monoclonais Humanos

[0904] As afinidades de ligação e constantes de cinética de anticorpos anti-MSR1 humanos para reagentes de MSR1 diferentes foram determinadas usando um ensaio de interferometria de biocamada livre de marcação em tempo real em uma plataforma de biossensor OCTET® HTX (Pall FortéBio Corp., Menlo Park, CA). O experimento foi realizado a 25 °C em 10 mM de HEPES, 150 mM de NaCl , 3 mM de EDTA, 0,05 % em v/v de Tensoativo Tween-20, e 1 mg/ml BSA, pH 7,4 (HBS-EBT) de tampão com o agitação de placa na velocidade de 1000 rpm. Os estudos de ligação foram realizados no domínio extracelular de MSR1 humano expressado com uma etiqueta de não histidina N-terminal (SEQ ID NO: 688) (His9-hMSR1; R&D Systems, nº de Catálogo 2708-MS), domínio extracelular de

MSR1 de macaco expressado com uma etiqueta de myc-myc-hexa-histidina N-terminal (HMM-mfMSR1; SEQ ID NO: 418), e domínio extracelular de MSR1 de camundongo expressado com uma etiqueta de não histidina N-terminal (SEQ ID NO: 688) ("hexa-histidina" revelada como SEQ ID NO: 689) (His9-mMSR1; R&D Systems, nº de Catálogo 1797-MS). Os anticorpos monoclonais anti-MSR1 foram capturados por mergulho de biossensores Octeto de Fc anti-humano (AHC) ou Fc anticamundongo (AMC) em poços que contêm 5 µg/ml ou 10 µg/ml de anticorpo monoclonal anti-MSR1 por 45-90 segundos. Os anticorpos monoclonais anti-MSR1 capturados por AHC foram, então, mergulhados em poços que contêm 50 nM de His9-mMSR1, enquanto os anticorpos monoclonais anti-MSR1 capturados por AMC foram mergulhados em poços que contém concentrações diferentes de His9-hMSR1 ou HMM-mfMSR1 (100 nM, 25 nM) ou 100 nM de His9-mMSR1. A ligação de reagentes de MSR1 diferentes ao anticorpo monoclonal anti-MSR1 capturado foi medida por 4 minutos e a dissociação de reagente de MSR1 ligado ao anticorpo monoclonal foi monitorada por 8-10 minutos em tampão de HBS-EBT.

[0905] A taxa de associação (k_a) e a taxa de dissociação (k_d) foram determinadas ajustando os sensorgramas de ligação em tempo real para um modelo de ligação 1:1 com limitação de transporte de massa usando software de ajuste de curva Scrubber 2.0c. A constante de equilíbrio de dissociação de ligação (K_D) e a meia-vida dissociativa (t½) foram calculadas a partir das taxas cinéticas como:

$$K_D\ (M) = \frac{kd}{ka},\ \text{e}\ t½\ (min) = \frac{\ln(2)}{60 * kd}$$

[0906] Os parâmetros cinéticos de ligação para ligação de His9-hMSR1, HMM-mfMSR1 ou His9-mMSR1 aos anticorpos

monoclonais anti-MSR1 diferentes da revelação a 25 °C são mostrados nas Tabelas 13 e 14.

Tabela 13: Afinidades de Ligação OCTET® de mAbs Anti-MSR1 a 25 °C

Ligação a 25 °C / Formato de Captura de Anticorpo					
Anticorpo	**Analito**	**ka ($M^{-1}s^{-1}$)**	**kd (s^{-1})**	**K_D (Molar)**	**t½ (min)**
H2aM21228N	His9-hMSR1	1,22E+05	1,16E-04	9,54E-10	100
	HMM-mfMSR1	1,00E+05	1,46E-04	1,45E-09	79
H2aM21229N	His9-hMSR1	3,00E+05	2,10E-04	7,00E-10	55
	HMM-mfMSR1	1,35E+05	2,22E-03	1,64E-08	5
H2aM21230N	His9-hMSR1	6,47E+05	2,87E-04	4,43E-10	40
	HMM-mfMSR1	2,37E+05	3,76E-04	1,59E-09	31
H2aM21232N	His9-hMSR1	1,30E+05	2,86E-04	2,20E-09	40
	HMM-mfMSR1	9,75E+04	3,27E-04	3,35E-09	35
H2aM21235N	His9-hMSR1	1,21E+05	4,58E-05	3,78E-10	252
	HMM-mfMSR1	1,02E+05	6,27E-05	6,12E-10	184
H2aM25700N	His9-hMSR1	5,58E+05	1,14E-04	2,05E-10	101
	HMM-mfMSR1	5,53E+05	1,15E-04	2,08E-10	100
H2aM25690N	His9-hMSR1	2,29E+05	3,11E-04	1,36E-09	37
	HMM-mfMSR1	1,64E+05	5,47E-04	3,35E-09	21
H2aM25695N	His9-hMSR1	3,60E+05	5,27E-04	1,46E-09	22
	HMM-mfMSR1	3,12E+05	5,71E-04	1,83E-09	20
H2aM25685N	His9-hMSR1	2,01E+05	3,97E-04	1,98E-09	29
	HMM-mfMSR1	6,49E+04	1,28E-03	1,97E-08	9
Controle de Isótipo mIgG	His9-hMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
	HMM-mfMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]

[$] indica que nenhuma ligação foi observada sob as condições experimentais atuais.

Tabela 14: Afinidades de Ligação OCTET® de mAbs Anti-MSR1 a 25 °C

Ligação a 25 °C / Formato de Captura de Anticorpo					
Anticorpo	**Analito**	**ka ($M^{-1}s^{-1}$)**	**kd (s^{-1})**	**K_D (Molar)**	**t½ (min)**
H2aM21228N	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H2aM21229N	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H2aM21230N	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H2aM21232N	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H2aM21235N	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H2aM25700N	His9-mMSR1	3,60E+04	1,85E-04	5,20E-09	63
H2aM25690N	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H2aM25695N	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H2aM25685N	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
Controle de Isótipo mIgG	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H1H21227N-N297Q	His9-mMSR1	3,74E+05	7,08E-04	1,89E-09	16
H1H21227N-N297D	His9-mMSR1	4,61E+05	7,86E-04	1,71E-09	15
H1H21231N-N297Q	His9-mMSR1	IC[#]	IC[#]	IC[#]	IC[#]
H1H21234N-N297Q	His9-mMSR1	3,82E+04	5,00E-05*	1,31E-09	231
H1H27729P N297Q	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H1H27731P-N297Q	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H1H27732P-N297Q	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H1H27734P-N297Q	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H1H27736P-N297Q	His9-mMSR1	IC[#]	IC[#]	IC[#]	IC[#]
H1H27739P-N297Q	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H1H27747P-N297Q	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H1H27749P-N297Q	His9-mMSR1	IC[#]	IC[#]	IC[#]	IC[#]
H1H27751P-N297Q	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H1H27754P-N297Q	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]
H1H27756P-N297Q	His9-mMSR1	NB[$]	NB[$]	NB[$]	NB[$]

Ligação a 25 °C / Formato de Captura de Anticorpo					
Anticorpo	**Analito**	**ka ($M^{-1}s^{-1}$)**	**kd (s^{-1})**	**K_D (Molar)**	**t½ (min)**
H1H27760P-N297Q	His9-mMSR1	NB$	NB$	NB$	NB$
H1H27759P-N297Q	His9-mMSR1	NB$	NB$	NB$	NB$
H1H27761P-N297Q	His9-mMSR1	IC#	IC#	IC#	IC#
H1H27762P-N297Q	His9-mMSR1	NB$	NB$	NB$	NB$
H1H27766P-N297Q	His9-mMSR1	NB$	NB$	NB$	NB$
H1H27771P-N297Q	His9-mMSR1	IC#	IC#	IC#	IC#
H1H27773P-N297Q	His9-mMSR1	NB$	NB$	NB$	NB$
H1H27778P-N297Q	His9-mMSR1	NB$	NB$	NB$	NB$
H1H21234N	His9-mMSR1	4,60E+04	5,00E-05*	1,09E-09	231
H1H21231N	His9-mMSR1	IC#	IC#	IC#	IC#
H1H21227N	His9-mMSR1	4,15E+05	8,16E-04	1,97E-09	14
Controle de não ligação	His9-mMSR1	NB$	NB$	NB$	NB$

* indica que nenhuma dissociação de His9-mMSR1 foi observada sob as condições experimentais atuais e o valor de k_d foi manualmente fixado em 5,00E-05 enquanto ajustava os dados

$ indica que nenhuma ligação foi observada sob as condições experimentais atuais.

indica que os dados de ligação são inconclusivos (IC)

[0907] Os anticorpos monoclonais anti-MSR1 se ligam a His9-hMSR1 com valores de K_D na faixa de 205 pM a 2,2 nM, como mostrado na Tabela 13. Os anticorpos monoclonais anti-MSR1 se ligam a HMM-mfMSR1 com valores de K_D na faixa de 208 pM a 19,7 nM, como mostrado na Tabela 13.

[0908] Como mostrado na Tabela 14, 23 dentre os 35 anticorpos monoclonais anti-MSR1 não se ligam a His9-mMSR1, enquanto os dados de ligação para 6 anticorpos monoclonais

anti-MSR1 foram inconclusivos. Seis (6) dentre os 35 anticorpos monoclonais anti-MSR1 se ligam a His9-mMSR1 com valores de K_D na faixa de 1,09 nM a 5,2 nM, como mostrado na Tabela 14.

Exemplo 27: Anticorpos Anti-MSR1 Exibem Ligação Específica ao MSR1 Humano e de Macaco Expressado em Superfície Celular

[0909] A habilidade de anticorpos monoclonais anti-MSR1 para se ligarem ao MSR1 humano ou de macaco que expressa células foi determinada usando detecção com base em eletroquimioluminescência (ECL).

[0910] *Geração de linhagens celulares que expressam MSR1.* Duas linhagens celulares que superexpressam MSR1 humano ou de macaco foram geradas. Para gerar a linhagem celular que superexpressa MSR1 humano, células renais embrionárias humanas (HEK) 293 foram geneticamente modificadas por transdução com vetor lentiviral resistente à higromicina que codifica MSR1 humano de comprimento total (hMSR1, aminoácidos M1-L451 de número de acesso NP_619729.1) com uma etiqueta Myc C-terminal. A linhagem celular resultante é denominada HEK293.Myc.hMSR1. De modo semelhante, para gerar a linhagem celular que superexpressa MSR1 de macaco, as células HEK293 foram geneticamente modificadas por transfecção com o plasmídeo de expressão resistente à geneticina que codifica MSR1 de macaco de comprimento total (*Macaca fascicularis*, mfMSR1, aminoácidos M1-L451 de número de acesso XP_005562705.1). A linhagem celular resultante é denominada células HEK293.mfMSR1. Para medir a habilidade de anticorpos para se ligarem ao MSR1 humano endogenamente expressado, as células monocíticas humanas THP-1 foram tratadas com 200 nM de forbol 12-miristato 13-acetato (PMA;

Sigma, nº de Catálogo P8139) por 72 horas para induzir a alta expressão de MSR1 antes de ligação de anticorpo. As células HEK293 não transfectadas foram incluídas como controles de ligação não específicos, visto que as mesmas não têm expressão detectável de MSR1 por sequenciamento de próxima geração de expressão de gene (dados não mostrados).

[0911] *Ensaio de ligação de anticorpo.* Para realizar o ensaio de ligação de anticorpo, as células de cada uma das linhagens celulares descritas acima foram enxaguadas uma vez em tampão de PBS sem Ca^{2+}/Mg^{2+} e incubadas por 5 minutos a 37 °C com Solução de Dissociação de Célula Livre de Enzima (Millipore, nº de Catálogo S-004-C, Burlington, MA) para desafixar as células de um frasco. Todas as células foram lavadas uma vez com 1xPBS com Ca^{2+}/Mg^{2+} e contadas com um contador celular Cellometer™ Auto T4 (Nexcelom Bioscience). Aproximadamente 1,0 x 10^4 células foram semeadas separadamente em placas de eletrodo de carbono de 96 poços [placa de alta ligação MULTI- ARRAY, Meso Scale Diagnostics] e incubadas por 1 hora a 37 ºC. Sítios de ligação não específica foram, então, bloqueados por 2 % de BSA (p/v) em PBS com Ca^{2+}/Mg^{2+} por 1 hora à temperatura ambiente. As células THP-1 foram pré-incubadas por 0,5 hora à temperatura ambiente em tampão de diluição de amostra com: 1) 1 mg/ml de reagentes de bloqueio de receptor de Fc para bloquear receptores Fc gama em superfície celular de THP-1 [IgG humano de molécula total (Jackson Immunoresearch, nº de Catálogo 009-000-003) para poços que são testados com anticorpos anti-MSR1-mFc ou 2) mIgG de molécula total (Jackson Immunoresearch, nº de Catálogo 015-000-003) para poços que são testados com anticorpos anti-MSR1-hFc. A ligação de

anticorpo em células HEK293.Myc.hMSR1, HEK293.mfMSR1 e HEK293 foi testada sem reagentes de bloqueio de receptor de Fc. Às células HEK293.Myc.hMSR1, HEK293.mfMSR1 e HEK293 ligadas por placa ou bloco THP-1+Fc, as soluções de anticorpos anti-MSR1 ou de controle em diluições em série na faixa de 1,7 pM a 100 nM, e soluções sem a presença de anticorpos foram adicionados em duplicata, e as placas foram incubadas por 1 hora à temperatura ambiente. As placas foram, então, lavadas para remover anticorpos não ligados de uma lavadora de placa AquaMax2000 com uma cabeça de lavagem de célula (MDS Analytical Technologies). Os anticorpos ligados por placa foram detectados com um anticorpo IgG anti-humano policlonal de cabra conjugado específico SULFO-TAG™ para o fragmento Fcγ (Jackson Immunoresearch, nº de Catálogo 109-005-098) ou um anticorpo IgG anticamundongo policlonal de cabra conjugado específico SULFO-TAG™ para fragmento Fcγ (Jackson Immunoresearch, nº de Catálogo 115-005-164) por 1 hora à temperatura ambiente. As placas foram lavadas e desenvolvidas com Tampão Read (Meso Scale Diagnostics, nº de Catálogo R92TD-2) de acordo com o procedimento recomendado pelo fabricante e os sinais luminescentes foram registrados com um Imageador SECTOR 600 (Meso Scale Diagnostics). A intensidade de luminescência, medida em unidades de luz relativas (RLU), foi registrada para indicar a intensidade de ligação de cada anticorpo na faixa de concentrações. A razão de sinal detectado para ligação de superfície celular de cada anticorpo anti-MSR comparado ao anticorpo de controle de isótipo (ambos a 11 nM) foi relatada como uma indicação de especificidade de ligação de MSR1. Os anticorpos com a razão de ligação em MSR-1 que expressa células maiores que

ou iguais a 2 vezes em comparação à razão em células parentais HEK293 foram classificadas como ligantes específicos. Os anticorpos com uma razão de ligação menor que 2 vezes em comparação à razão em células parentais HEK293 foram classificados como não ligantes, como mostrado. (Consultar a Tabela 15).

Tabela 15: Ligação de Anticorpos Anti-MSR1 às Células que Expressam MSR1

Anticorpo	**Razão de 11 nM de Sinal de Ligação de Anticorpo (RLU) em células que expressam MSR1 e HEK293 parental para controle de isótipo**			
	HEK293.Myc.hMSR1	**THP-1 tratado com PMA**	**HEK293.mfMSR1**	**HEK293**
Ligantes de MSR1 humano e de macaco específicos				
H1H21227N-N297Q	37	5	23	1
H1H21227N-N297D	34	6	25	1
H1H21227N	37	7	26	1
H1H21231N-N297Q	64	45	69	4
H1H21231N	61	42	75	<1
H1H21234N-N297Q	43	25	35	9
H1H21234N	32	18	31	3
H1H27729P-N297Q	17	8	6	3
H1H27731P-N297Q	48	38	43	7
H1H27732P-N297Q	72	56	46	6
H1H27734P-N297Q	40	21	28	14
H1H27736P-N297Q	58	48	45	12
H1H27739P-N297Q	22	9	20	1
H1H27747P-N297Q	26	13	21	5
H1H27749P-N297Q	27	33	24	3
H1H27751P-N297Q	63	54	49	15
H1H27754P-N297Q	55	66	53	18

Anticorpo	Razão de 11 nM de Sinal de Ligação de Anticorpo (RLU) em células que expressam MSR1 e HEK293 parental para controle de isótipo			
	HEK293.Myc.hMSR1	THP-1 tratado com PMA	HEK293.mfMSR1	HEK293
H1H27756P-N297Q	38	21	20	6
H1H27759P2-N297Q	23	9	25	2
H1H27760P2-N297Q	29	15	25	3
H1H27761P2-N297Q	23	10	15	3
H1H27762P2-N297Q	33	11	25	3
H1H27771P2-N297Q	42	21	7	2
H1H27773P2-N297Q	5	3	10	2
H1H27778P2-N297Q	51	32	29	4
H1xH27759P2	22	6	21	<1
H1xH29283P2	26	9	24	1
H2aM25685N	75	11	25	2
H2aM25690N	166	25	77	5
H2aM25695N	35	8	45	5
H2aM25700N	46	3	39	1
H2aM21228N	66	16	60	2
H2aM21230N	78	21	55	5
H2aM21232N	86	21	51	1
H2aM21235N	68	20	40	6
Ligantes apenas MSR1 Humano Específico				
H2aM21229N	78	56	27	36
H1xH29282P2	9	3	1	<1
H1H27766P2-N297Q	20	9	13	8
Ligante não específico				
H1xH29273P2	20	24	27	
Controles de isótipo				
Controle de Isótipo hIgG1	1	1	1	1
Controle de Isótipo mIgG	1	1	1	1

[0912] Como ilustrado na **Tabela 15**, trinta e oito dentre os trinta e nove anticorpos anti-MSR1 testados se ligaram especificamente às células HEK293.Myc.hMSR1 com razões de ligação na faixa de 5 a 166 vezes acima de controle de isótipo a 11 nM de concentração de anticorpo anti-MSR1. Trinta e três dentre esses anticorpos anti-MSR1 se ligaram especificamente às células THP-1 que expressam endogenamente MSR1 humano após a diferenciação de célula PMA com razões de ligação de célula na faixa de 3 a 66 vezes acima do controle de isótipo a 11 nM. Trinta e cinco anticorpos anti-MSR1 que se ligaram às células hMSR1 geneticamente modificadas também se ligaram especificamente às células geneticamente modificadas mfMSR1 com razões de ligação de célula na faixa de 6 a 77 vezes acima do controle de isótipo a 11 nM. Doze anticorpos anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q, H1H27731P-N297Q, H1H27732P-N297Q, H1H27734P-N297Q, H1H27736P-N297Q, H1H27751P-N297Q, H1H27754P-N297Q, H1H27756P-N297Q, H2aM25695N, H2aM21235N, H2aM21229N, H1H27766P2-N297Q) se ligaram às células parentais HEK293 com razões 5 vezes ou maior acima do controle de isótipo. Os anticorpos anti-MSR1 produzidos com uma IgG1 humana que contém uma mutação de ponto simples N297Q ou a N297D ligada às células comparável a seus anticorpos parentais não modificados correspondentes.

[0913] Um anticorpo anti-MSR1, H1xH29273P2, foi caracterizado como um ligante não específico, visto que o mesmo se liga às células MSR1 com razões menores que 2 em comparação às células HEK293 a 11 nM de concentração de anticorpo. Os controles de isótipo hIgG1 e mIgG1 foram não específicos, como esperado.

Exemplo 28: Ligação Relativa de Anticorpos Anti-MSR1 ao MSR1 de Camundongo Expressado em Superfície Celular

[0914] A ligação de superfície celular relativa dos anticorpos anti-MSR1 ao MSR1 de camundongo que expressa células foi determinado por citometria de fluxo usando células RAW264.7 positivas de MSR1(ATCC, nº de Catálogo TIB-71) e células B16F10.9 negativas de MSR1 (Lin *et al.* 1998. *PNAS* 95:8829-8834). Para o ensaio, as células foram plaqueadas em PBS sem cálcio e magnésio (VWR nº de Catálogo 45000-446) e 2 % de FBS (Saradigm nº de Catálogo 1500-500) (Tampão de Coloração) em placas de fundo V de 96 poços (Axygen Scientific, nº de Catálogo P-96-450-V-C-S). Para bloquear a ligação aos receptores Fc, as células RAW264.7 foram incubadas por 30 minutos a 4 °C com 500 µg/ml de IgG de camundongo (Jackson ImmunoResearch, nº de Catálogo 015-000-003) diluídas em tampão de coloração, enquanto as células B16F10.9 permaneceram no tampão de coloração. Após o bloqueio de receptor de Fc, 10 µg/ml de anticorpos anti-MSR1 ou um anticorpo de controle de isótipo foram adicionados às células e foram subsequentemente incubados por 30 minutos em gelo. Para um controle positivo, um anticorpo MSR1 anticamundongo comercial (Sino Biological, nº de Catálogo 50129-R004) foi usado, enquanto um anticorpo IgG de coelho (Thermo Scientific, nº de Catálogo 26102) foi usado como um controle negativo. As células foram, então, lavadas uma vez com tampão de coloração e foram incubadas com um anticorpo secundário Fc anti-humano conjugado por APC (Jackson ImmunoResearch, nº de Catálogo 109-136-170) ou um anticorpo secundário Fc anticoelho conjugado por Alexa-Flour 647 [Jackson ImmunoResearch nº de Catálogo 111-606-046] a 10 µg/ml por 30

minutos a 4 °C. As células foram subsequentemente lavadas e fixadas usando uma solução de 50 % de Cytofix (BD Biosciences, nº de Catálogo 554655) diluída em PBS. As amostras foram executadas no Beckman Coulter Cytoflex e os resultados foram analisados em software Flowjo 10.2 (BD) para calcular a intensidade de fluorescência média (MFI; Tabela 16). O sinal para ruído (S/N) foi determinado calculando a razão dos anticorpos anti-MSR1 ou os anticorpos de controle MFI para a amostra não colorizada MFI (Tabela 16).

Tabela 16: Ligação de Anticorpos Anti-MSR1 às Células RAW264.7 (Citometria de Fluxo)

Anticorpo	**RAW264.7 MFI**	**B16F10.9 MFI**	**RAW264.7 S/N**	**B16F10.9 S/N**
Não colorizado	2524	3657	1	1
Apenas anticorpo secundário IgG anti-humano	3095	3174	1	1
Controle de não ligação	3402	3829	1	1
H1H21227N-N297Q	12810	3287	5	1
H1H21231N-N297Q	3582	3374	1	1
H1H21234N-N297Q	7052	3499	3	1
Anticorpo MSR anticamundongo	245149	6161	97	2
Apenas anticorpo secundário IgG anticoelho	8720	5389	3	1
H1H27729P-N297Q	3484	3459	1	1
H1H27731P-N297Q	3510	3688	1	1
H1H27732P-N297Q	3425	3730	1	1
H1H27734P-N297Q	4783	4505	1	1
H1H27736P-N297Q	3554	3759	1	1
H1H27739P-N297Q	3271	3580	1	1
H1H27747P-N297Q	3630	3875	1	1
H1H27749P-N297Q	3789	3693	1	1
H1H27751P-N297Q	3823	4992	1	1

Anticorpo	RAW264.7 MFI	B16F10.9 MFI	RAW264.7 S/N	B16F10.9 S/N
H1H27754P-N297Q	5406	4091	1	1
H1H27756P-N297Q	4573	3782	1	1
H1H27759P-N297Q	3288	3425	1	1
H1H27760P-N297Q	3429	3521	1	1
H1H27761P-N297Q	3837	3734	1	1
H1H27762P-N297Q	3519	3608	1	1
H1H27766P-N297Q	3812	3793	1	1
H1H27771P-N297Q	4055	3865	1	1
H1H27773P-N297Q	3367	3735	1	1
H1H27778P-N297Q	3648	4138	1	1

[0915] Como ilustrado na Tabela 16, dois anticorpos anti-MSR1 (H1H21227N-N297Q e H1H21234N-N297Q) ligados fracamente às células RAW264.7 com valores de S/N de 5 e 3, respectivamente. O anticorpo de controle de não ligação não se ligou às células RAW264.7. Nenhum dentre os 22 anticorpos anti-MSR1 se ligou às células B16F10.9. Um controle positivo de referência (anticorpo MSR1/CD204 de camundongo, Sino Biological, nº de Catálogo 50129-R004) se ligou às células Raw 264.7 com um S/N de 97.

Exemplo 29: Ligação de Anticorpos Anti-MSR1 a Epítopos Distintos em Receptor MSR1/Competição Cruzada Entre Anticorpos Anti-MSR1

[0916] A competição de ligação entre anticorpos diferentes anti-MSR1 foi avaliada usando um ensaio de interferometria de biocamada livre de marcação em tempo real em uma plataforma de biossensor OCTET® HTX (Pall FortéBio Corp., Menlo Park, CA). O experimento foi realizado a 25 °C em 10 mM de HEPES, 150 mM de NaCl , 3 mM de EDTA, 0,05 % em v/v de Tensoativo Tween-20, e 1 mg/ml BSA, pH 7,4 (HBSEBT)

de tampão com o agitação de placa na velocidade de 1000 rpm.

[0917] Para avaliar a possibilidade de anticorpos diferentes terem a capacidade para competir entre si pela ligação aos seus respectivos epítopos no domínio extracelular de MSR1 humano recombinante expressado com uma etiqueta de não histidina N-terminal (SEQ ID NO: 688) (His9-hMSR1; R&D Systems, nº de Catálogo 2708-MS), em torno de 0,59-0,79 nM de His9-hMSR1 foi primeiro capturado em pontas de biossensor OCTET® revestido por anticorpo anti-Penta-His ("Penta-His" revelado como SEQ ID NO: 690) (Pall FortéBio Corp., nº 18-5122) submergindo as pontas de biossensor por 45 segundos em poços que contêm uma solução de 20 µg/ml de His9-hMSR1. As pontas de biossensor capturadas por antígeno foram, então, saturadas com um primeiro anticorpo monoclonal anti-MSR1 (subsequentemente denominado "mAb-1") por imersão em poços que contém uma solução de 50 µg/ml de mAb-1 por 4 minutos. As pontas de biossensor foram, então, submergidas em poços que contêm uma solução de 50 µg/ml de um segundo anticorpo monoclonal anti-MSR1 (subsequentemente denominado "mAb-2") por 4 minutos. Todas dentre as pontas de biossensor foram lavadas em tampão de HBS-EBT entre cada etapa do experimento. A resposta de ligação em tempo real foi monitorada durante o curso do experimento e a resposta de ligação no fim de cada etapa foi registrada. A resposta de ligação de mAb-2 à His9-hMSR1 pré-complexada com mAb-1 foi comparada, e o comportamento competitivo/não competitivo dos anticorpos monoclonais anti-MSR1 diferentes foi determinado usando um limite de inibição de 50 %. A Tabela 17 define explicitamente as relações de anticorpos que competem em ambas as direções, independentemente da ordem de ligação.

Tabela 17: Competição Cruzada de Anticorpos Anti-MSR1 para Ligação à His9-hMSR1

Primeiro mAb (mAb-1) Capturado usando Biossensores Anti-Penta-His Octeto ("Penta-His" revelado como SEQ ID NO: 690)	**anticorpos mAb-2 que competem com mAb-1**	**Primeiro mAb (mAb-1) Capturado usando Biossensores Anti-Penta-His Octeto** ("Penta-His" revelado como SEQ ID NO: 690)	**anticorpos mAb-2 que competem com mAb-1**
H1H27756P-N297Q	H1H21231N	H1H27751P-N297Q	H1H21234N-N297Q
	H1H27760P-N297Q		H1H27734P-N297Q
	H1H27762P-N297Q		H1H27732P-N297Q
	H1H21231N-N297Q		H1H27731P-N297Q
	H1H27747P-N297Q		H1H27754P-N297Q
	H1H27749P-N297Q		H1H27766P-N297Q
H1H21231N	H1H27756P-N297Q		H1H21227N-N297D
	H1H27760P-N297Q	H1H27732P-N297Q	H1H27734P-N297Q
	H1H27762P-N297Q		H1H27751P-N297Q
	H1H21231N-N297Q		H1H27731P-N297Q
	H1H27747P-N297Q		H1H27754P-N297Q
	H1H27749P-N297Q	H1H27731P-N297Q	H1H27734P-N297Q
H1H27760P-N297Q	H1H27756P-N297Q		H1H27751P-N297Q
	H1H21231N		H1H27732P-N297Q
	H1H27762P-N297Q		H1H27754P-N297Q
	H1H21231N-N297Q	H1H27754P-N297Q	H1H27734P-N297Q
	H1H27747P-N297Q		H1H27751P-N297Q
	H1H27749P-N297Q		H1H27732P-N297Q
H1H27762P-N297Q	H1H27756P-N297Q		H1H27731P-N297Q
	H1H21231N	H1H27761P-N297Q	H1H27736P-N297Q

Primeiro mAb (mAb-1) Capturado usando Biossensores Anti-Penta-His Octeto ("Penta-His" revelado como SEQ ID NO: 690)	**anticorpos mAb-2 que competem com mAb-1**
	H1H27760P-N297Q
	H1H21231N-N297Q
	H1H27747P-N297Q
	H1H27749P-N297Q
	H1H27766P-N297Q
H1H21231N-N297Q	H1H27756P-N297Q
	H1H21231N
	H1H27760P-N297Q
	H1H27762P-N297Q
	H1H27747P-N297Q
	H1H27749P-N297Q
H1H27747P-N297Q	H1H27760P-N297Q
	H1H27762P-N297Q
	H1H21231N-N297Q
H1H27749P-N297Q	H1H27760P-N297Q
	H1H27762P-N297Q
	H1H21231N-N297Q
H1H21234N-N297Q	H1H21234N
H1H21234N	H1H21234N-N297Q
H1H27734P-N297Q	H1H21234N-N297Q
	H1H27751P-N297Q
	H1H27732P-N297Q

Primeiro mAb (mAb-1) Capturado usando Biossensores Anti-Penta-His Octeto ("Penta-His" revelado como SEQ ID NO: 690)	**anticorpos mAb-2 que competem com mAb-1**
	H1H27771P-N297Q
	H1H27778P-N297Q
	H1H27773P-N297Q
	H1H27739P-N297Q
H1H27736P-N297Q	H1H27761P-N297Q
	H1H27771P-N297Q
	H1H27778P-N297Q
	H1H27759P-N297Q
	H1H27773P-N297Q
	H1H27773P-N297Q
H1H27771P-N297Q	H1H27761P-N297Q
	H1H27736P-N297Q
	H1H27778P-N297Q
	H1H27759P-N297Q
	H1H27773P-N297Q
	H1H27739P-N297Q
H1H27778P-N297Q	H1H27761P-N297Q
	H1H27736P-N297Q
	H1H27771P-N297Q
	H1H27759P-N297Q
	H1H27773P-N297Q
	H1H27739P-N297Q

Primeiro mAb (mAb-1) Capturado usando Biossensores Anti-Penta-His Octeto ("Penta-His" revelado como SEQ ID NO: 690)	**anticorpos mAb-2 que competem com mAb-1**	**Primeiro mAb (mAb-1) Capturado usando Biossensores Anti-Penta-His Octeto** ("Penta-His" revelado como SEQ ID NO: 690)	**anticorpos mAb-2 que competem com mAb-1**
	H1H27731P-N297Q		H1H27736P-N297Q
	H1H27754P-N297Q		H1H27771P-N297Q
	H1H27766P-N297Q	H1H27759P-N297Q	H1H27778P-N297Q
	H1H21227N-N297D		H1H27773P-N297Q
H1H27766P-N297Q	Sem mAb*		H1H27739P-N297Q
	H1H21234N-N297Q		H1H27749P-N297Q
H1H21227N-N297D	H1H21234N	H1H27773P-N297Q	H1H27766P-N297Q
	H1H27766P-N297Q		H1H21227N-N297D
H1H27739P-N297Q	H1H27759P-N297Q	H1H27729P-N297Q	Dados Inconclusivos**
H1H21227N	Dados Inconclusivos**	H1H21227N-N297Q	Dados Inconclusivos**

*Não compete de forma cruzada com qualquer outro mAb pela ligação ao MSR1 quando capturado como ‘mAb-1’

**mAb falhou em saturar superfície de MSR1 ou não se ligou à superfície de MSR1

Exemplo 30: Captação e Ligante de Anticorpos Anti-MSR1

[0918] MSR1 pode se ligar e internalizar moléculas polianiônicas quimicamente modificadas ou alteradas, incluindo lipoproteínas de baixa densidade (LDL) modificadas (Platt, N. e S. Gordon. 2001. *J Clin Invest.* 108(5):649-654). Um bioensaio foi gerado para avaliar a habilidade dos anticorpos anti-MSR1 exemplificativos para regular a captação de determinados ligantes de MSR1.

[0919] *Geração de linhagens celulares que expressam MSR1 para ensaio.* As células renais embrionárias humanas (HEK293)

foram transduzidas para expressar estavelmente MSR1 humano (aminoácidos 1-451 de número de acesso de UniProtKB NP_619729.1) com uma etiqueta Myc C-terminal. A linhagem celular resultante, denominada aqui "HEK293.Myc.hMSR1", foi selecionada e mantida em DMEM que contém 10 % de FBS, NEAA, penicilina/estreptomicina, L-glutamina e 100 µg/ml de higromicina.

[0920] *Ensaio de captação de ligante.* Para o bioensaio, as células HEK293.Myc.hMSR1 foram plaqueadas em placas de ensaio revestidas por poli-D-lisina de 96 poços (Greiner Bio One, nº de Catálogo 655946) a 20.000 células por poço em Opti-MEM que contém 0,1 % de FBS, penicilina/estreptomicina, e L-Glutamina (meios de ensaio) e incubadas a 37 °C em 5 % de CO_2 durante a noite. O dia seguinte, os anticorpos foram seriamente diluídos a partir de 300 nM a 5,08 pM (1:3 de diluições em série) e pré-incubados com as células, junto com um controle negativo que consiste em meios de ensaio em separado, por 30 minutos a 37 °C em 5 % de CO_2. Após 30 minutos, lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada ou acetilada marcada com perclorato de 1,1’dioctadecil-3,3,3’,3’-tetrametilindocarbocianina (denominado "DiI-OxLDL" ou "DiI-AcLDL", respectivamente) foi adicionado às células em uma concentração constante de 10 µg/ml. Para determinar a resposta de dose de captação de ligante, DiI-OxLDL ou DiI-AcLDL foi diluído em série de 25 µg/ml a 24,4 pg/ml (mais meios de ensaio em separado sem LDL) e adicionado às células sem anticorpos. Após uma incubação durante a noite a 37 °C em 5 % de CO_2, as células foram fixadas com BD CytoFix™ (BD Biosciences, nº de Catálogo

554655) por 2 horas a 4 °C, e a captação de ligante foi avaliada usando um leitor de placa Flexstation3 (Molecular Devices) com excitação a 514 nm e emissão a 565 nm. Os resultados foram analisados usando regressão não linear (logística de 4 parâmetros) com o programa Prism 7 para obter valores de EC_{50} e IC_{50}. A percentagem de inibição foi calculada com os valores de Unidade Fluorescente Relativa (RFU) usando a seguinte equação:

$$Máx\ \%\ Inibição = 100 \times \frac{RLU_{Linha\ de\ Base} - RLU_{Inibição}}{RLU_{Linha\ de\ Base} - RLU_{Antecedentes}}$$

[0921] Na equação, "$RFU_{Linha\ de\ base}$" é o valor de fluorescência das células tratadas com 10 □g/ml de ligante sem anticorpos, "$RFU_{Inibição}$" é o valor de fluorescência mínimo para um anticorpo particular com 10 □g/ml de ligante, e "RFU_{Fundo}" é o valor de fluorescência de células sem qualquer ligante ou anticorpos. Os resultados e valores calculados do ensaio de captação de ligante são fornecidos na Tabela 18.

Tabela 18: Inibição de Anticorpo de Captação de Dil-OxLDL e Dil-AcLDL em Células HEK293.Myc.hMSR1

		LDL Oxidado por DiI		**LDL Acetilado por DiI**	
Fileira	**Anticorpos**	**% de Inibição**	**IC_{50} (M)**	**% de Inibição**	**IC_{50} (M)**
1	H2aM21227N	90	3,1E-09	62	3,7E-09
2	H2aM21228N	79	3,1E-09	10	>1,0E-07
3	H2aM21229N	26	>1,0E-07	sem inibição	sem inibição
4	H2aM21230N	70	2,3E-09	47	>1,0E-08
5	H1M21231N	79	3,7E-09	50	>2,0E-08
6	H2aM21232N	79	4,8E-09	54	>1,0E-08
7	H2bM21234N	61	4,5E-09	19	1,8E-09
8	H2aM21235N	64	3,2E-09	24	>1,0E-07
9	mAb de controle de Isótipo de IgG2a de Camundongo 1	sem inibição	sem inibição	sem inibição	sem inibição

		LDL Oxidado por DiI		LDL Acetilado por DiI	
Fileira	**Anticorpos**	**% de Inibição**	**IC_{50} (M)**	**% de Inibição**	**IC_{50} (M)**
10	mAb de controle de Isótipo de IgG1 de Camundongo	sem inibição	sem inibição	sem inibição	sem inibição
11	H2aM25685N	43	>1,0E-07	22	>1,0E-07
12	H2aM25690N	83	1,7E-09	53	2,1E-09
13	H2aM25695N	69	>1,6E-08	40	>1,7E-07
14	H2aM25700N	91	2,2E-09	79	2,4E-09
15	mAb de controle de Isótipo de IgG2a de Camundongo 2	sem inibição	sem inibição	sem inibição	sem inibição
16	H1H21227N-N297Q	94	1,8E-09	65	2,4E-09
17	H1H21231N-N297Q	88	3,7E-09	62	3,7E-09
18	H1H21234N-N297Q	52	6,1E-09	34	1,3E-09
19	H1H21227N	89	2,0E-09	65	2,1E-09
20	H1H21231N	78	3,6E-09	63	3,5E-09
21	H1H21234N	64	4,3E-09	36	7,1E-10
22	H1H27729P-N297Q	sem inibição	sem inibição	28	1,2E-09
23	H1H27731P-N297Q	62	>1,0E-08	37	1,8E-09
24	H1H27732P-N297Q	86	1,7E-09	62	2,2E-09
25	H1H27734P-N297Q	22	5,5E-09	sem inibição	sem inibição
26	H1H27736P-N297Q	83	3,2E-09	49	3,4E-09
27	H1H27739P-N297Q	55	>1,0E-07	sem inibição	sem inibição
28	H1H27747P-N297Q	42	>1,0E-07	26	>1,0E-07
29	H1H27749P-N297Q	42	1,7E-09	35	4,2E-10
30	H1H27751P-N297Q	85	2,9E-09	59	1,6E-09
31	H1H27754P-N297Q	73	4,6E-09	38	1,8E-09
32	H1H27756P-N297Q	76	3,4E-09	42	>1,0E-07
33	H1H27759P-N297Q	74	>1,0E-08	48	>1,0E-07
34	H1H27760P-N297Q	70	4,9E-09	46	2,6E-09
35	H1H27761P-N297Q	43	9,5E-09	29	>1,0E-07
36	H1H27762P-N297Q	78	4,0E-09	38	2,9E-09
37	H1H27766P-N297Q	72	3,7E-09	38	3,5E-09
38	H1H27771P-N297Q	73	3.0E-09	49	1,9E-09
39	H1H27773P-N297Q	41	>1,0E-07	31	>1,0E-07
40	H1H27778P-N297Q	88	2,2E-09	54	1,5E-09
41	mAb de Controle de Isótipo de IgG1-N297Q Humano	sem inibição	sem inibição	sem inibição	sem inibição
42	mAb de controle de Isótipo de IgG1 Humano	sem inibição	sem inibição	sem inibição	sem inibição

[0922] Os candidatos de anticorpo adequados ilustram a inibição relativamente eficaz (por exemplo, um valor de IC_{50} menor que cerca de 10 nM). Em algumas modalidades, candidatos de anticorpo adequados também ilustram menos que cerca de 65 % de inibição máxima de captação de ligante.

[0923] Como mostrado na Tabela 18 (fileiras 1-10), oito anticorpos mostraram inibição de captação de DiI-OxLDL nas células HEK293.Myc.hMSR1 com inibição máxima na faixa de 26 % a 90 % e valores de IC_{50} na faixa de 2,3 nM a >100 nM. Sete dos 8 anticorpos mostraram inibição de captação de DiI-AcLDL com inibição máxima na faixa de 10 % a 62 % e valores de IC_{50} na faixa de 1,8 nM a >100 nM. O anticorpo H2aM21229N mostrou nenhuma inibição de captação de DiI-AcLDL.

[0924] Como mostrado na Tabela 18 (fileiras 11-15), quatro anticorpos mostraram inibição de captação de DiI-OxLDL de mediada por MSR1 com inibição máxima na faixa de 43 % a 91 % e valores de IC_{50} na faixa de 1,7 nM a >100 nM. Quatro anticorpos da revelação mostraram inibição de captação de DiI-AcLDL mediada por MSR1 com inibição máxima na faixa de 22 % a 79 % e valores de IC_{50} na faixa de 2,1 nM a >100 nM.

[0925] Como mostrado na Tabela 18 (fileiras 16-42), vinte e quatro dentre os 25 anticorpos mostraram inibição de captação mediada por MSR1 de DiI-OxLDL com inibição máxima na faixa de 22 % a 94 % e valores de IC_{50} na faixa de 1,7 nM a >100 nM. Vinte e três dos 25 anticorpos mostraram inibição de captação de DiI-AcLDL com inibição máxima na faixa de 26 % a 65 % e valores de IC_{50} na faixa de 0,42 nM a >100 nM. O anticorpo H1H27729P-N297Q mostrou nenhuma inibição de

captação de DiI-OxLDL enquanto os anticorpos H1H27739P-N297Q e H1H27734P-N297Q mostraram nenhuma inibição de captação de DiI-AcLDL nas células HEK293.Myc.hMSR1.

[0926] Os anticorpos de controle de Isótipo humano e de camundongo não mostraram inibição de DiI-OxLDL e captação de DiI-AcLDL por células HEK293.Myc.hMSR1 em qualquer um dos ensaios.

Exemplo 31: Ligação e Internalização de MSR1 Expressado em Superfície Celular por Anticorpos Anti-MSR1

[0927] Os anticorpos anti-MSR1 exemplificativos foram avaliados quanto a suas habilidades para se ligarem e internalizarem MSR1 em células que expressam MSR1.

[0928] Para o ensaio, as células THP-1 [ATCC, nº de Catálogo TIB-202] foram semeadas em placas revestidas com PDL de 96 poços (Perkin Elmer, nº de Catálogo 6055500) em RPMI (Irvine Scientific, nº de Catálogo 9160) que contêm 10 % de FBS (ATCC, nº de Catálogo 30-2020), penicilina/estreptomicina/L-glutamina (Gibco, nº de Catálogo 10378-016), 50 µM Beta-Mercaptoetanol (Sigma, nº de Catálogo M7522) (meios de crescimento) mais 200 nM de Forbol Miristato Acetato (PMA; Sigma, nº de Catálogo P1585). Permitiu-se que as células THP-1 fossem diferenciadas por 4 dias a 37 ºC em 5 % de CO_2. Para coloração, placas em quadruplicatas de células foram incubadas com 10 µg/ml de anticorpos anti-MSR1 diluídos em 2 % de FBS em PBS, sem Cálcio e Magnésio (Irving, nº de Catálogo 9240) (tampão de coloração) por 30 minutos a 4 °C. As células foram lavadas duas vezes com tampão de coloração incubado com um Ab secundário conjugado Alexa-Flour 488 (Jackson Immunoresearch, nº de Catálogo 115-547-003 ou Jackson Immunoresearch, nº de Catálogo 109-547-003)

a 10 µg/ml por 30 minutos a 4 ºC, e subsequentemente lavadas mais duas vezes com tampão de coloração. Duas placas foram imediatamente fixadas e colorizadas com 4 % de paraformaldeído (PFA; ThermoFisher, nº de Catálogo 28908) + 5 µM de DRAQ5 (ThermoFisher, nº de Catálogo 62251) em PBS por 20 minutos (placas de não internalização). As duas placas restantes foram incubadas a 37 °C por 1 hora seguido pela fixação e coloração por 20 minutos usando uma solução de 4 % de PFA + 5 µM de DRAQ5 diluída em PBS (placas de internalização). Após a fixação, todas as placas foram lavadas uma vez com PBS. Uma placa de não internalização e uma placa de internalização foram incubadas com um anticorpo anti-Alexa Fluor 488 (Regeneron) a 50 µg/ml em PBS durante a noite a 4 °C para extinguir a fluorescência de Alexa Fluor 488 de superfície. As placas restantes foram incubadas com PBS apenas. Imagens confocais foram adquiridas no Opera Phenix (Perkin Elmer) em ampliação de 40X. O software de análise Harmony (Perkin Elmer) foi usado para identificar células marcadas com DRAQ5 e as unidades fluorescentes relativas (RFU) de Alexa-Fluor 488 total por célula foram determinadas. A ligação total a 4 °C (valores de RFU de 4 °C de poços não extintos), ligação total a 37 °C (valores de RFU de 37 °C de poços não extintos), o total RFU internalizado e a % de Internalização foram determinadas para cada anticorpo como mostrado na Tabela 19.

[0929] Para todos os cálculos, a fluorescência de fundo de poços não colorizados foi subtraída de todos os poços. RFU internalizada total foi calculada como a seguir: RFU Total de amostras não extintas a 37 °C - RFU de Superfície a

37 °C. RFU de Superfície é definida como RFU não extinta a 37 °C - RFU extinta a 37 °C)/QE. QE (eficiência de extinção) é definida como: 1-(RFU Total de amostra extinta a 4 °C/RFU Total de amostra não extinta a 4 °C). A % de Internalização foi determinada a partir da seguinte fórmula: (RFU internalizada total a 37 °C/RFU Total a 37 °C)*100.

Tabela 19: Internalização e Ligação de Superfície de Anticorpos Anti-MSR1 em Células THP-1 Diferenciadas

Anticorpo	Ligação Total a 4 °C	Ligação Total a 37 °C	RFU Internalizada Total	% de Internalização
H1H27729P-N297Q	1930685	6607625	3763127	57,0
H1H27731P-N297Q	1215319	1802404	977543	54,2
H1H27732P-N297Q	2513511	4924734	2414132	49,0
H1H27734P-N297Q	482859	1151348	737425	ND*
H1H27736P-N297Q	9514681	12267400	14468087	117,9**
H1H27739P-N297Q	3702857	5608380	4016378	71,6
H1H27747P-N297Q	2518361	5917858	3444330	58,2
H1H27749P-N297Q	4478384	12799899	5704834	44,6
H1H27751P-N297Q	5831744	7998767	6787876	84,9
H1H27754P-N297Q	3077308	7161570	6446236	90,0
H1H27756P-N297Q	6691792	11904608	9039171	75,9
H1H27759P-N297Q	4028970	2480463	1861578	75,0
H1H27760P-N297Q	1297337	6011876	3707164	61,7
H1H27761P-N297Q	1940392	2764577	1625899	58,8
H1H27762P-N297Q	2529645	3856573	3767717	97,7
H1H27766P-N297Q	1877240	3224247	2062539	64,0
H1H27771P-N297Q	6272656	7535203	6991358	92,8
H1H27773P-N297Q	490905	962752	-67811	ND*
H1H27778P-N297Q	9910952	16552831	12518725	75,6
H1H21227N-N297Q	1800012	4110990	3226161	78,5
H1H21234N-N297Q	1953248	5451125	722651	13,3
Controle de isótipo	185971	1087469	1704047	ND*

ND*: % internalização pode não ser determinada devido à ligação fraca e/ou inabilidade para determinar a eficiência de extinção

**: Um valor de % internalizada de >100 % é devido aos

valores internalizados totais que são ligeiramente maiores que os valores totais a 37 °C. Uma internalização de 100 % foi confirmada visualmente pela aparência de toda a fluorescência de Alex488 em estruturas vesiculares a 37 °C.

[0930] Como mostrado na Tabela 19, 19 dos 21 anticorpos anti-MSR1 ensaiados demonstraram internalização em células THP-1 diferenciadas na faixa de 13,3 % a 117,9 % de internalização. Para dois os 21 anticorpos anti-MSR1, a internalização pode não ser determinada devido à ligação fraca e/ou inabilidade para determinar a eficiência de extinção. Como um controle, o controle de isótipo não demonstrou qualquer internalização mensurável.

Exemplo 32: Avaliação de Habilidade para Bloquear de Anticorpos Anti-MSR1 para MSR1 Humano

[0931] A habilidade de anticorpos anti-MSR1 revelados no presente documento para bloquear a ligação de vários ligantes ao MSR1 humano foi medida usando três ensaios ELISA sanduíche de competição. Os ligantes usados nos ensaios foram: (1) LDL acetilado (Ac-LDL), (2) LDL oxidado (Ox-LDL), e (3) produtos finais de glicação avançados de albumina sérica bovina (AGE-BSA).

[0932] Para o ensaio, a proteína monomérica MSR1 humano recombinante compreendida de uma porção do domínio extracelular de MSR1 humano expressado com uma etiqueta de 9-Histidina N-terminal (SEQ ID NO: 688) (His9-hMSR1; R&D Systems, nº de Catálogo 2708-MS) foi revestida em uma concentração de 2 µg/ml em PBS em uma placa de microtitulação de 96 poços durante a noite a 4 °C para uso em ensaios ELISA de competição com Ac-LDL, Ox-LDL, ou AGE-BSA biotinilado (“biot-AGE-BSA”). Os sítios de ligação não específicos foram

subsequentemente bloqueados usando 0,5 % (p/v) de solução de albumina sérica bovina (BSA) em solução salina tamponada com fosfato (PBS). Os anticorpos anti-MSR1 ou anticorpos de controle de isótipo foram diluídos em série como adequado para cada ligante testado e adicionados em duplicata para cada diluição em série estabelecida para placas de microtitulação revestidas com His9-hMSR1. O tampão em separado também foi adicionado aos poços em cada revestimento. Após 1 hora, a incubação à temperatura ambiente, sem lavagem, uma concentração constante final de 50 pM de Ac-LDL (Life Technologies/ThermoFisher Scientific, nº de Catálogo L-35354), 5 nM ou 10 nM de Ox-LDL (Alfa Aesar, nº de Catálogo J65591), ou 400 pM biot-AGE-BSA (R&D Systems, nº de Catálogo BT4127) foram adicionados às placas com His9-hMSR1, e as placas foram incubadas por 1 hora adicional à temperatura ambiente. (As concentrações de Ac-LDL, Ox-LDL e biot-AGE-BSA para ensaios de inibição de anticorpo foram selecionadas a partir do ponto intermediário aproximado na porção linear de curvas de ligação individuais de Ac-LDL, Ox-LDL ou biot-AGE-BSA para His9-hMSR1 revestida em placa.) Os poços foram lavados, e Ac-LDL ou Ox-LDL ligadas a placa foram detectadas com anticorpo de coelho anti-LDL (Alfa Aesar, nº de Catálogo J64398) em combinação com anticorpos policlonais de burro específicos de IgG anticoelho (H+L) conjugados com peroxidase de rábano (HRP) (JacksonImmunoResearch, nº de Catálogo711-035-152) e biot-AGE-BSA foi detectado com uma estreptavidina-HRP (ThermoFisher Scientific, nº de Catálogo N200). As placas foram desenvolvidas usando solução de substrato de TMB (BD Biosciences, nº de Catálogo 51-2606KC & nº de Catálogo 51-

2607KC), de acordo com a recomendação do fabricante e a absorbância a 450 nm foi medida em um Leitor de Placa de Múltiplas Marcações Victor™ (PerkinElmer™). Esse ensaio foi conduzido em quatro execuções de ensaio diferentes.

[0933] A análise de dados foi realizada usando um modelo de resposta à dose sigmoidal em software Prism™ (GraphPad). A porcentagem de bloqueio em concentração máxima do anticorpo testado em cada ensaio foi calculada como um indicador da habilidade dos anticorpos para bloquear a ligação de Ac-LDL, Ox-LDL ou biot-AGE-BSA à His9-hMSR1 na placa relativa à linha de base do ensaio. No cálculo, o sinal de ligação das mesmas concentrações de Ac-LDL, Ox-LDL ou biot-AGE-BSA usado para os ensaios na ausência de anticorpo foi referenciado como 100 % de ligação ou 0 % de bloqueio, enquanto a linha de base do ensaio, definida como sinal de ligação da amostra de tampão sem ligantes de MSR1 ou anticorpo, foi referenciada como 0 % de ligação ou 100 % de bloqueio. As porcentagens máximas de bloqueio na concentração mais alta de anticorpo testada em cada ensaio são relatadas para todos os anticorpos. Os números de porcentagem negativa de bloqueio refletiram ligação de ligantes de MSR1 superior à placa revestida com His9-hMSR1 na presença de anticorpos. Os resultados de bloqueio são resumidos na Tabela 20.

Tabela 20: Habilidade para Bloqueio de Anticorpos Anti-MSR1 em Ensaios ELISA de Competição

Anticorpo	Bloqueio de anticorpo anti-MSR1 de ligação de Ox-LDL à His9-hMSR1			Bloqueio de anticorpo anti-MSR1 (100 nM) de ligação de Ac-LDL à His9-hMSR1	Bloqueio de anticorpo anti-MSR1 (300 nM) de ligação de biot-AGE-BSA à His9-hMSR1
	concentração de anticorpo anti-MSR1	Concentração de Ox-LDL	% de Bloqueio	% de Bloqueio	% de Bloqueio
Bloqueados >50 % em todos os formatos de ensaio					
H2aM25700N	500 nM	10 nM	98	104	101
H1H21227N-N297Q	500 nM	10 nM	97	105	96
H1H21227N-N297D	500 nM	10 nM	99	101	97
H1H21227N	500 nM	10 nM	100	105	99
Bloqueados >50 % em alguns formatos de ensaio					
H2aM25695N	500 nM	10 nM	96	65	16
H1H27766P2-N297Q	1 µM	10 nM	54	52	27
H1H21234N-N297Q	500 nM	10 nM	49	75	-27
H1H21234N	500 nM	10 nM	98	70	21
Bloqueados <50 % em todos os formatos de ensaio					
H2aM21228N	500 nM	5 nM	41	-32	-1
H2aM21229N	500 nM	5 nM	38	-11	3
H2aM21230N	500 nM	5 nM	45	-14	9
H2aM21232N	500 nM	5 nM	16	25	-50
H2aM21235N	500 nM	5 nM	-4	24	-24
H2aM25685N	500 nM	10 nM	28	-33	-86
H2aM25690N	500 nM	10 nM	8	-76	-96
H1H21231N-N297Q	500 nM	10 nM	26	-60	-50
H1H21231N	500 nM	10 nM	22	-62	-44
H1H27729P-N297Q	1 µM	10 nM	36	8	15
H1H27731P-N297Q	1 µM	10 nM	-1	-41	4
H1H27732P-N297Q	1 µM	10 nM	-60	-61	-9
H1H27734P-N297Q	1 µM	10 nM	-15	-38	-4
H1H27736P-N297Q	1 µM	10 nM	3	-31	-3
H1H27739P-N297Q	1 µM	10 nM	-41	-47	-9
H1H27747P-N297Q	1 µM	10 nM	-31	-44	-2
H1H27749P-N297Q	1 µM	10 nM	-21	-51	-1
H1H27751P-N297Q	1 µM	10 nM	-31	-51	-11
H1H27754P-N297Q	1 µM	10 nM	-44	-42	-9

Anticorpo	Bloqueio de anticorpo anti-MSR1 de ligação de Ox-LDL à His9-hMSR1			Bloqueio de anticorpo anti-MSR1 (100 nM) de ligação de Ac-LDL à His9-hMSR1	Bloqueio de anticorpo anti-MSR1 (300 nM) de ligação de biot-AGE-BSA à His9-hMSR1
	concentração de anticorpo anti-MSR1	Concentração de Ox-LDL	% de Bloqueio	% de Bloqueio	% de Bloqueio
H1H27756P-N297Q	1 µM	10 nM	-45	-54	-8
H1H27759P2-N297Q	1 µM	10 nM	-62	-45	-19
H1H27760P2-N297Q	1 µM	10 nM	-47	-43	-4
H1H27761P2-N297Q	1 µM	10 nM	-21	-36	-4
H1H27762P2-N297Q	1 µM	10 nM	-65	-58	-16
H1H27771P2-N297Q	1 µM	10 nM	-23	-21	-1
H1H27773P2-N297Q	1 µM	10 nM	2	-11	1
H1H27778P2-N297Q	1 µM	10 nM	-59	-40	-8
Anticorpos de controle de isótipo					
controle de isótipo hIgG1	1 µM	10 nM	3	-8	4
controle de isótipo mIgG1	1 µM	10 nM	16	-4	7

[0934] Quatro dos 35 anticorpos anti-MSR1 ensaiados foram identificados como >50 % de bloqueio de ligação de Ac-LDL, Ox-LDL e biot-AGE-BSA ao hMSR1. Esses quatro anticorpos anti-MSR1 bloqueados maior que 95 % de ligação de 50 pM de Ac-LDL, 10 nM de Ox-LDL e 400 pM de biot-AGE-BSA ao His9-hMSR1.

[0935] Na concentração máxima de anticorpo testada, quatro dos 35 anticorpos anti-MSR1 bloquearam >50 % de ligação de Ac-LDL e/ou Ox-LDL ao hMSR1, mas não bloquearam a ligação de biot-AGE-BSA ao hMSR1. Três desses anticorpos bloquearam tanto a ligação de 50 pM de Ac-LDL quanto de 10 nM de Ox-LDL ao hMSR1 com 52 % a 98 % de bloqueio. Um anticorpo

(H1H21234N-N297Q) bloqueou apenas a ligação de 50 pM de Ac-LDL ao hMSR1 com 75 % de bloqueio.

[0936] Vinte e sete (27) dos 35 anticorpos anti-MSR1 e os anticorpos de controle de isótipo irrelevante bloquearam <50 % de ligação de Ac-LDL, Ox-LDL e biot-AGE-BSA ao hMSR1.

[0937] Três anticorpos anti-MSR1 (21227N, 21231N, 21234N) foram produzidos tanto com a porção de Fc_{γ} humana original quanto com uma versão com uma mutação de ponto único N297Q. O anticorpo 21227N também foi produzido como uma terceira versão com uma mutação N297D. As versões modificadas de anticorpos anti-MSR1 21227N (H1H21227N-N297Q e H1H21227N-N297D) e 21231N (H1H21231N-N297Q) retiveram características parentais. Os anticorpos H1H21227N-N297Q e H1H21227N-N297D bloquearam >50 % de ligação de Ac-LDL, Ox-LDL e biot-AGE-BSA ao hMSR1, enquanto o anticorpo H1H21231N-N297Q bloqueou <50 % de ligação de Ac-LDL, Ox-LDL e biot-AGE-BSA ao hMSR1. O anticorpo modificado anti-MSR1 H1H21234N-N297Q bloqueou apenas 50 pM de ligação de Ac-LDL ao hMSR1 em comparação com o anticorpo H1H21234N não modificado, que bloqueou >50 % de ligação tanto para Ac-LDL quanto para Ox-LDL ao hMSR1.

[0938] Exemplo 33: Ensaio de extermínio de conjugado anticorpo-fármaco 1 de *S. aureus* (MSR1)

[0939] Os reagentes usados são conhecidos na **Tabela 21**, abaixo.

Tabela 21: Reagentes para Ensaio Intracelular

Reagente	**Vendedor**	**nº de catálogo**
RPMI	Gibco	11835-030
PBS	Gibco	20012-043
Triton X-100	Sigma	TX1568-1

Reagente	Vendedor	nº de catálogo
RPMI	Gibco	11875-093
FBS	Gibco	10082-147
PMA	Sigma	P8139
Placa de 48 poços Costa	Corning	3548
Placas TSA	Teknova	T0144
Pen/Strep	Gibco	15140-122
Placas de diluição	Greiner Bio one	780271-FD
Gentamicina	BioWhittaker	17-519Z

[0940] Para testar a eficácia de um ncADC Ab-antibiótico anti-MSR1, de acordo com a revelação *in vitro*, um ensaio de extermínio de *S. aureus* intracelular foi usado. Para o ensaio, uma linhagem celular monocítica THP-1 foi cultivada em meios compreendidos de RPMI que contêm 10 % de FBS e 1 % de Penicilina/Estreptomicina, então, foi semeada em uma densidade de $1x10^5$ de células/poço em uma placa de 96 poços e diferenciado em macrófagos por três dias antes da infecção usando 200 nM de Forbol Miristato Acetato (PMA). Uma cultura durante a noite de cepa NRS384 de *S. aureus* MRSA foi cultivada em RPMI, lavada duas vezes com PBS e subsequentemente novamente suspensa a $1x10^7$ cfu/ml em PBS. As células THP-1 foram lavadas com meios mornos (RPMI sem FBS) para remover a Penicilina/Estreptomicina e, então, infectadas com a suspensão de *S. aureus* em uma multiplicidade de infecções de 10:1 (*S. aureus*: macrófagos). As placas foram giradas a 300 xg por 5 minutos para sincronizar a adesão das bactérias, então, incubadas a 37 °C por 2 horas. As bactérias de flutuação livre foram removidas lavando duas vezes com

meios mornos e as *S. aureus* extracelulares restantes foram exterminadas pela adição de meios que contêm 100 µg/ml de gentamicina. Após 1 hora, o meio foi aspirado e o ncADCs Ab-antibiótico anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q-**25** e H1H21234N-N297Q-**80**), que é um anticorpo anti-MSR1, de acordo com a revelação, conjugado aos compostos derivados de maleimido de carga de ligante **25** e **80**, de acordo com a revelação, por meio de cisteínas entre cadeias, em doses diferentes (10 µg/ml, 3,3 µg/ml, 1,1 µg/ml, 0,4 µg/ml, 0,1 µg/ml e 0,04 µg/ml) e o ncADC antibiótico de controle de isótipo (Controle de isótipo-N297Q-**25** e Controle de isótipo-N297Q-**80**) a 10 µg/ml foram adicionados aos macrófagos infectados em meio que contém 50 µg/ml de gentamicina para prevenir o crescimento extracelular de *S. aureus*. A amostra sem qualquer ncADC também foi incluída para referência. Após 24 horas, as placas foram lavadas duas vezes com RPMI morno sem FBS, e, então, 100 µl de 0,1 % de Triton X-100 em PBS foram adicionados e incubados por 10 minutos até lise do THP-1. A sobrevivência de *S. aureus* foi enumerada por unidades de formação de colônia através de diluições em série em PBS e plaqueamento em placas de ágar tripticase de soja.

[0941] As DARs são sumarizadas na **Tabela 22**, abaixo.

Tabela 22: Razões de fármaco-anticorpo para os conjugados de anticorpo-fármaco usados

Anticorpo	DAR
MSR1 ncADC H1H21234N-N297Q-**25**	3 (HIC)
Controle de Isótipo-N297Q-**25**	2 (HIC)
MSR1 ncADC H1H21234N-N297Q-**80**	3 (HIC)
Controle de Isótipo-N297Q-**80**	3 (HIC)

[0942] Os resultados são sumarizados na **Tabela 23**, abaixo.

Tabela 23: Unidades de formação de colônia médias de Ab-Antibiótico anti-MSR1

	Dose de ncADC (ug/ml)	**cfu/ml média**	**Desvio Padrão**
Controle de *S. aureus*	nenhum	1.350.000	139.194
Controle de Isótipo-N297Q-**25**	10	608.333	52.042
MSR1 ncADC H1H21234N-N297Q-**25**	10	1.325	87
	3,3	4.917	722
	1,1	13.250	1.887
	0,4	56.667	7.638
	0,1	82.500	17.500
	0,04	1.025.000	43.301
Controle de Isótipo-N297Q-**80**	10	1.208.333	94.648
MSR1 ncADC H1H21234N-N297Q-**80**	10	50 (limite de detecção)	0
	3,3	50 (limite de detecção)	0
	1,1	50 (limite de detecção)	0
	0,4	7.417	2.876
	0,1	75.833	15.275
	0,04	758.333	230.940

[0943] Como mostrado na **Tabela 23**, os ncADCs Ab-antibiótico anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q-**25** e H1H21234N-N297Q-**80**) demonstraram a habilidade para reduzir *S. aureus* intracelular de macrófagos infectados *in vitro* de maneira dependente de dose comparada ao controle não tratado. Os macrófagos tratados com o ncADC antibiótico de controle de isótipo (Controle de isótipo-N297Q-**25** e Controle de isótipo-N297Q-**80**) a 10 µg/ml portaram *S. aureus* intracelular em um

nível similar ao controle não tratado. Esses dados demonstram que um ncADC Ab-antibiótico anti-MSR1, de acordo com a revelação, pode ser usado para exterminar eficazmente patógenos que residem em um reservatório e macrófago.

Exemplo 34: Modelo de camundongo com infecção disseminada IV por *S. aureus*

[0944] Para testar a eficácia de um ncADC Ab-antibiótico anti-MSR1 de acordo com a revelação *in vivo*, um modelo de infecção disseminada intravenosamente foi usado. A cepa NRS384 de *S. aureus* MRSA foi cultivada durante a noite em Caldo tríptico de soja (TSB) e subcultivado em fase logarítmica média. As bactérias foram, então, lavadas duas vezes com PBS e novamente suspensas em PBS a uma concentração de 1,2x10^8 cfu/ml. Os camundongos que expressam homozigoticamente domínio extracelular de MSR1 humano e domínio de transmembrana em vez de domínios extracelulares de MSR1 e transmembrana de camundongo (MSR humanizado, MAID 7343-MSR1 HumIn delHyg) foram, então, infectados intravenosamente através da veia da cauda com 100 µl da suspensão bacteriana, para uma dose infecciosa final de 1,2x10^7 cfu/camundongo. A partir de um a três dias após a infecção, os camundongos foram tratados com 110 mg/kg de vancomicina subcutaneamente duas vezes por dia quando indicado. O anticorpo monoclonal anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q), ncADC Ab-antibiótico anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q-**25**), que é um anticorpo anti-MSR1, de acordo com a revelação, conjugado ao composto derivado de carga de ligante de maleimido **25**, de acordo com a revelação, por meio de cisteínas entre cadeias, do Controle de isótipo anticorpo ou do Controle de isótipo ncADC conjugado ao composto derivado

de carga de ligante de maleimido **25**, foi administrado subcutaneamente na dose indicada, como descrito na Tabela 24, um dia após a infecção. Os camundongos foram monitorados quanto à perda de peso e classificação de condicionamento corporal ao longo da infecção. Aos quatro dias após a infecção, os camundongos foram eutanasiados e a carga renal de *S. aureus* foi quantificada por homogeneização de tecido seguido por enumeração de unidades de formação de colônia através de diluições em série em PBS e plaqueamento em placas de ágar tripticase de soja.

Tabela 24: Carga renal de S. aureus média em camundongos tratados com Ab-Antibiótico anti-MSR1 ncADC em combinação com vancomicina

Tratamento	**Tratamento com Vancomicina**	**mAb ou dose conjugada (mg/kg)**	**cfu médio/par de rins**	**nº de camundongos com *S. aureus* abaixo do limite de detecção**	**Desvio Padrão**
Controle Infectado	-	(-)	4,33E+08	0/5	2,32E+08
Vancomicina	+	(-)	2,07E+06	0/6	2,76E+06
1 mg/kg de Controle de Isótipo	+	1	2,44E+06	0/4	1,51E+06
controle de Isótipo ncADC (Controle de isótipo-**25**)	+	1	4,01E+05	1/5	6,49E+05
Ab anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q)	+	1	1,55E+05	4/8	2,72E+05

Tratamento	**Tratamento com Vancomicina**	**mAb ou dose conjugada (mg/kg)**	**cfu médio/par de rins**	**nº de camundongos com *S. aureus* abaixo do limite de detecção**	**Desvio Padrão**
Ab anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q)	+	0,1	2,43E+05	0/6	2,64E+05
ncADC Ab-antibiótico anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q-**25**)	+	1	6,17E+03	7/9	1,69E+04
ncADC Ab-antibiótico anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q-**25**)	+	0,1	1,16E+03	6/8	1,78E+03

Limite de detecção = 250 unidades de formação de colônia (cfu)

[0945] Como mostrado na Tabela 24, acima, a infecção intravenosa com cepa NRS384 e S. aureus MRSA resultou em alta carga bacteriana nos rins, e o tratamento de camundongos com a antibiótico vancomicina de padrão de cuidados reduz a carga renal de S. aureus em aproximadamente 2 logs, mas nenhum dos camundongos teve níveis de S. aureus reduzidos abaixo do limite de detecção (LOD). O ncADC Ab-antibiótico anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q-25) em doses de 1 e 0,1 mg/kg em combinação com vancomicina resultou em 77 % e 75 % de camundongos com níveis de S. aureus abaixo do LOD, demonstrando um aprimoramento marcado em liberação de S. aureus em camundongos tratados com a terapia de combinação de ncADC Ab-antibiótico. A liberação de S. aureus foi menos

proeminente em camundongos tratados com o conjugado de ncADC de controle de isótipo (Controle de Isótipo-N297Q-25) mais vancomicina, demonstrando o benefício de alvejamento de carga para macrófagos.

Exemplo 35: Método de Conjugação para Anticorpos Aglicosilados a Cargas de ligante amino

[0946] Conjugação de Transglutaminase Bacteriana do Composto 80 e 82

[0947] Um anticorpo anti-MSR1 H1H21234N que contém uma mutação N297Q, que elimina glicosilação ligada a N do Fc nesse sítio, foi usado. A mutação permitiu que os anticorpos fossem conjugados a uma carga máxima de 4 a 295Q e 297Q das cadeias pesadas. Um controle de anticorpo não alvo, que contém a mesma mutação N297Q, foi usado como um controle de isótipo de não ligação.

[0948] Os anticorpos de controle e MSR1 desglicosilados foram conjugados a 1 mg/ml em PBS, pH 7,4. O Composto 80 ou 82 foi adicionado em um excesso molar de 10-40 vezes ao longo do anticorpo e a reação enzimática foi iniciada pela adição de 12 unidades de transglutaminase bacteriana (Zedira, T1001) por mg de anticorpo e incubadas a 37 °C por 4-16 horas. As amostras foram purificadas por SEC em PBS. Os conjugados foram analisados por ESI-MS quanto à determinação da razão de fármaco para anticorpo (DAR) e por cromatografia por interação hidrofóbica (HIC). Os resultados são listados na Tabela 25.

Tabela 25: Rendimento percentual e razões de carga para anticorpo para cada um dos conjugados de anticorpo e fármaco

Anticorpo	**Pureza (por SEC)**	**Rendimento (%)**	**DAR (HIC)**	**DAR (ESI-MS)**
H1H21234N-82	>95 %	50	3	3,6
Controle de Anticorpo não Alvo-82	>95 %	50	3	3,5
H1H21234N-80	>95 %	50	2	3,4
Controle de Anticorpo não Alvo-80	>95 %	50	2	3,0

Caracterização de Conjugados por Cromatografia por Interação Hidrofóbica (HIC)

[0949] Para determinar o carregamento das cargas de ligante no anticorpo, os conjugados foram executados em um Agilent 1260 usando uma coluna de Butil HIC TSK-NPR usando um gradiente linear de fosfato de potássio a 1 M pH 8,5 em água ao longo de 60 min. O carregamento de carga foi determinado por integração de áreas de pico correspondentes às espécies de anticorpo conjugado e não conjugado.

Caracterização de Conjugados por ESI-MS

[0950] A separação cromatográfica foi obtida em uma coluna C4 (0,3 X 50 mm de proteína C4 ACQUITY UPLC BEH, 1,7 um, 300 A) em um gradiente de 10 minutos (minuto: percentagem de fase móvel B; 0:5 %, 2:50 %, 2,1:26 %, 6,5:40 %, 6,6:90 %, 8,5:90 %, 8,6:5 %, 10:5 %, 10,5:90 %, 12,5:90 %, 12,9:5 %, 15:5 %). A fase móvel A foi 0,1 % de ácido fórmico em água e fase móvel B foi 0,1 % de ácido fórmico em acetonitrila.

A taxa de fluxo foi estabelecida a 8 µl/min. A varredura de TOF de detector foi estabelecida a partir de m/z 500-4500 com parâmetros principais como listados (Tensão capilar de 3,0 kV; Cone de amostragem de 80 V; Desvio de Fonte a 100 V; Temperaturas de fonte de 150 ºC; Temperatura de dessolvação de 400 ºC; Gás de cone de 0 l/h; Gás de dessolvação de 600 l/h). Os espectros foram deconvoluídos com função de MaxEnt em software MassLynx.

[0951] Cálculo de razão de fármaco para anticorpo (DAR) médio com base em intensidade de pico de espectros de massa deconvoluídos usando a seguinte equação, em que PI=Intensidade de Pico e D= DAR Individual.

$$DAR = \frac{\sum(PI_o + PI_1 * D_1 + PI_2 * D_2 + PI_n * D_n)}{\sum(PI_o + PI_1 + PI_2 + PI_n)}$$

Exemplo 36: Desbloqueio de Cisteína Geneticamente Modificada por Anticorpo

[0952] Os anticorpos geneticamente modificados anti-Proteína A (H1xH15140P*/*) e de controle de anticorpo não alvo foram criados mutacionando o dissulfeto entre cadeias que forma cadeia pesada C103S. Os anticorpos são expressos em células CHO e precisam ser desbloqueados no cisteína de cadeia leve nativa usando redução leve em PBS à temperatura ambiente pela adição de um excesso molar de três vezes de agente de redução, TCEP seguido por troca de tampão. Para reformar as duas ligações de dissulfeto entre cadeias pesadas, o anticorpo foi incubado por três horas à temperatura ambiente com $CuSO_4$ ou com dhAA em um excesso molar de duas a vinte vezes. O anticorpo reduzido ou oxidado foi trocado por tampão em PBS para remover o agente oxidante. Esse processo produz dois tióis livres que residem em uma

cadeia leve e estão disponíveis para conjugação de maleimida.

[0953] O anticorpo geneticamente modificado anti-WTA foi tomado da literatura (Lehar *et al*, *Nature* 2015 527, 323-328; anticorpo 4497 descrito nos documentos nº US20140356375 e WO2016090038, cujos conteúdos são incorporados ao presente documento a título de referência em sua totalidade) e tem uma mutação V205C de cadeia leve para fornecer 2 sítios para conjugação de maleimida. O mesmo procedimento acima foi usado para desbloquear as cisteínas geneticamente modificadas.

Conjugação e Cisteína Desbloqueada Geneticamente Modificada por Anticorpo para Carga de Ligante

[0954] Ao anticorpo reduzido e oxidado (1-10 mg/ml) em PBS, pH 7,5, a ligante carga de maleimido (2 equivalentes/grupo SH, Lehar et al, *Nature* 527, 323-328), ou as cargas de ligante dessa carga, em DMSO (10 mg/ml) foi adicionado. A reação prosseguiu por 2 h. Os conjugados foram purificados em PBS por cromatografia por exclusão de tamanho e filtrada até esterilidade. As concentrações de proteína e a razão de carga para anticorpo foram determinadas por análise espectral UV. HPLC por exclusão de tamanho estabeleceu que todos os conjugados usados foram >95 % monoméricos, e RP-HPLC estabeleceu que houve <1 % de carga de ligante não conjugada. Todos os anticorpos conjugados foram analisados por HIC quanto aos valores de carregamento de carga de ligante. As razões de carga para anticorpo são relatadas na Tabela 26.

Método de Conjugação para Anticorpos Aglicosilados (H1H21234N e um controle de anticorpo não alvo)

[0955] O anticorpo (1-10 mg/ml) em 50 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, pH 7,5, foi tratado com 1 mM de ditiotreitol a 37 °C

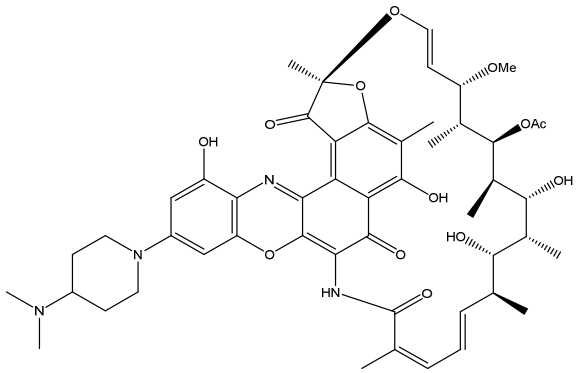
por 30 min. Após a filtração em gel (G-25, pH 4,5 de acetato de sódio), o composto derivado de carga de ligante de maleimido 25 (1,2 equivalentes/grupo SH) em DMSO (10 mg/ml) foi adicionado ao anticorpo reduzido e a mistura ajustada para pH 7,0 com 1 M de HEPES (pH 7,4). Os conjugados foram purificados usando PBS com 5 % de glicerol por cromatografia por exclusão de tamanho e filtrados até esterilidade. As concentrações de proteína e a razão de carga para anticorpo foram determinadas por análise espectral UV. HPLC por exclusão de tamanho estabeleceu que todos os conjugados usados foram >95 % monoméricos. Todos os anticorpos conjugados foram analisados por HIC quanto aos valores de carregamento de carga de ligante. As razões de carga para anticorpo são relatadas na Tabela 26.

Tabela 26. Pureza e razões de fármaco para anticorpo (DAR) de conjugados.

Conjugado de Anticorpo e Fármaco	**DAR (por HIC)**	**DAR (por ESI-MS)**	**Pureza (por SEC)**	**Rendimento (%)**
Anti-WTA-rifalog	1,8	1,8	>95 %	53 %
Anti-WTA-**21** (controle de rifampicina)	2,0	1,5	>95 %	70 %
Composto Anti-WTA **25**	1,7	1,6	>95 %	50 %
Composto Anti-WTA **36**	1,8	1,4	>95 %	40 %
Anti-Proteína A-rifalog	1,9	Não disponível	>95 %	30 %
Composto de Anti-Proteína A **36**	1,1	1,1	>95 %	40 %
Composto H1H21234N **25**	3	3,2	>95 %	50 %
Controle de anticorpo não alvo 1- rifalog	1,7	1,6	>95 %	60 %

Conjugado de Anticorpo e Fármaco	**DAR (por HIC)**	**DAR (por ESI-MS)**	**Pureza (por SEC)**	**Rendimento (%)**
1-Rifampicina de controle de anticorpo não alvo	2,0	1,7	>95 %	70 %
Controle de anticorpo não alvo 1-**25**	1,3	0,6	>95 %	50 %
Controle de anticorpo não alvo 1-**36**	1,2	0,7	>95 %	40 %
Controle de anticorpo não alvo 2-**25**	2	2,0	>95 %	50 %

Rifalog (Lehar *et al*, *Nature* 2015 527, 323-328; WO2016090038):



Caracterização de Conjugados por Cromatografia por Interação Hidrofóbica (HIC)

[0956] Para determinar o carregamento das cargas de ligante no anticorpo, os conjugados foram executados em um Agilent 1260 usando uma coluna de Butil HIC TSK-NPR usando um gradiente linear de fosfato de potássio a 1 M pH 8,5 em água ao longo de 60 min. O carregamento de carga foi determinado por integração de áreas de pico correspondentes às espécies de anticorpo conjugado e não conjugado.

Caracterização de Conjugados por ESI-MS

[0957] Para determinar o carregamento das cargas de ligante no anticorpo (conjugados de cisteína), os conjugados foram desglicosilados, reduzidos e analisados por LC-MS.

[0958] Para o ensaio, 50 µg do conjugado foram diluídos com água mili-Q em uma concentração final de 1 mg/ml. Dez µl de solução de PNGase F [solução de PNGase F foi preparada adicionando 150 µl de estoque de PNGase F (New England Biolabs, nº de Catálogo P0704L) e 850 µl de água mili-Q e poço misturado] foram adicionados à solução de conjugado diluída e, então, incubados a 37 ºC durante a noite. 2,4 µl de 0,5 M de TCEP foram adicionados à amostra, de modo que o material resultante tenha uma concentração de TCEP final de 20 mM e essa foi, então, incubada a 50 ºC por 30 minutos. As injeções de 10 µl de cada amostra foram feitas em LC-MS (Waters Synat G2-Si) e eluídas com 0,1 ml/minuto de uma fase móvel de gradiente de 20-40 % de fase móvel B ao longo de 25 minutos (Fase Móvel A: 0,1 % em v/v de FA em H2O; Fase móvel B: 0,1 % em v/v de FA em Acetonitrila). A separação de LC foi obtida em coluna C18 Waters Acquity BEH (1,0 X 50 mM, 1,7 µM).

[0959] Os espectros de espectrometria de massa foram deconvoluídos e os picos de cadeia leve e pesada identificados representam uma cadeia leve (L) com valores de carga de ligante = 0 e 1, cadeia pesada (H) com valores de carga de ligante = 0, 1, 2 e 3. A partir dos valores de intensidade de cada espécie, a razão de fármaco para anticorpo (DAR) foi calculada usando a equação abaixo para um conjugado de anticorpo homodímero.

$$DAR = 2^{*}\left[\frac{L1}{L0+L1} + \frac{H1+2^{*}H2+3^{*}H3}{H0+H1+H2+H3}\right]$$

Exemplo 37: Ensaio 2 de Concentração Inibitória Mínima de Caldo (MIC)

[0960] Para testar a potência de análogos de rifamicina da revelação *in vitro*, um ensaio de inibição de crescimento de caldo foi desenvolvido. Para o ensaio, *S. aureus* NRS384 foi cultivado em Caldo de Soja Tríptico (TSB) durante a noite, então, subcultivado a 1:50 em TSB fresco e cultivado por duas horas adicionais. A cultura foi, então, peletizada por meio de centrifugação e lavada duas vezes em PBS. A cultura foi, então, diluída a $1x10^{6}$ cfu/ml em TSB e 100 µl da suspensão foram adicionados por poço a uma placa de diluição de 2 ml em triplicatas. Uma série de diluições do antibiótico indicado (um análogo de acordo com a revelação ou uma Rifampicina análoga anteriormente conhecida) foi adicionada 1:1 para uma concentração de partida final de $1x10^{-5}$ M, então, uma diluição de 1:10 para $1x10^{-6}$ M seguido com diluições de 1:4 para incluir $2,5x10^{-7}$ M, $6,25x10^{-8}$ M, $1,56x10^{-8}$ M, $3,91x10^{-9}$ M, $9,77x10^{-10}$ M, $2,44x10^{-10}$ M, $6,1x10^{-11}$ M, $1,53x10^{-11}$ M e $3,81x10^{-12}$ M para um total de 11 pontos. As placas foram vedadas e incubadas a 37 °C com agitação por 24 horas, então, 150 µl de cada amostra foram adicionados a placas de microtitulação de 96 poços e o OD600 nm foi lido em um Spectramax i3 Minimax 300.

[0961] Os reagentes usados são conhecidos na **Tabela 27**, abaixo.

Tabela 27: Reagentes para Ensaio MIC

Reagente	Vendedor	nº de catálogo
PBS	Gibco	20012-043
S. aureus NRS384	Recursos de BEI	NR-46070
Caldo de Soja Tríptico (TSB)	Teknova	T1525
Placas de diluição	Greiner Bio one	780261
Frasco de 250 ml	Thermo Scientific	4116-0250
Tubo biorreator de 50 ml	TPP	87050
Ágar de Soja Tríptico (TSA)	Teknova	T0144
DMSO	VWR	WN182
Reservatório de Reagente	VWR	89094-658
Placa de 96 poços Costa	Corning	3904

[0962] As menores concentrações que inibiram o crescimento de *S. aureus* (concentração inibitória mínima, MIC) são listadas na **Tabela 28**. Como mostrado na **Tabela 28**, todos os análogos de rifamicina, de acordo com a revelação, são eficazes em inibir o crescimento de *S. aureus* em concentrações sub-micromolares a nanomolares. Os experimentos de MIC de caldo foram avaliados em pelo menos dois experimentos independentes e o valor médio é capturado abaixo, salvo indicação contrária.

Tabela 28: Concentração inibitória mínima (MIC) de antibióticos em um ensaio de inibição de crescimento de caldo.

Antibiótico testado	**MIC de Caldo de *S. aureus* (M)**
Rifampicina	3,91E-09
Rifalog	9,77E-10
P1	6,25E-08
P2	6,25E-08
P3	1,56E-08
16f	1,56E-08
16 g	1,56E-08
16h	1,56E-08
16i	1,56E-08
16j	6,25E-08
16k	9,77E-10
16l	3,91E-09
16m	3,91E-09
16n	1,56E-08
16o	3,91E-09
16p	1,56E-08
16q	3,91E-09
16r	1,56E-08
16s	6,25E-08
16t	6,25E-08
16u	1,00E-06
16v	6,25E-08
16w	6,25E-08
16x	9,77E-10
16y	1,56E-08
16z	3,91E-09
16z-1	3,91E-09
17	1,56E-08

Antibiótico testado	**MIC de Caldo de *S. aureus* (M)**
29	3,91E-09
29a	3,91E-09
29b	3,91E-09
29c	3,91E-09
29d	3,91E-09
29e	1,56E-08
29f	1,56E-08
29 g	3,91E-09
29h	6,25E-08
29i	2,44E-09
29j	9,77E-10
29k	6,25E-08
35	2,50E-07
38	6,25E-08
43	3,91E-09
45	3,91E-09
48	1,56E-08
50	1,56E-08
52	6,25E-08
55	1,56E-08
55a	6,25E-08
60	3,91E-09
68	1,56E-08
71	1,56E-08
72	6,25E-08
75	2,90E-07

Exemplo 38: Ensaio 2 de Extermínio Intracelular

[0963] A atividade dos compostos de análogo de rifamicina contra *S. aureus* foi testada em um ensaio de "extermínio" intracelular.

[0964] Os reagentes usados são conhecidos na **Tabela 29**, abaixo.

Tabela 29: Reagentes para Ensaio Intracelular

Reagente	**Vendedor**	**nº de catálogo**
RPMI	Gibco	11835-030
PBS	Gibco	20012-043
Triton X-100	Sigma	TX1568-1
RPMI	Gibco	11875-093
FBS	Gibco	10082-147
PMA	Sigma	P8139
Placa de 96 poços Costa	Corning	3904
Placas TSA	Teknova	T0144
Pen/Strep	Gibco	15140-122
Placas de diluição	Greiner Bio one	780271-FD
DMSO	VWR	WN182
Rifampicina	Sigma	R3501
Gentamicina	BioWhittaker	17-519Z

[0965] A linhagem celular monocítica THP-1 foi cultivada em meios (RMPI + 10 % de FBS + 1 % de Penicilina/Estreptomicina), então, semeada em uma densidade de 1e5 células/poço em uma placa de 96 poços e diferenciada em macrófagos por três dias antes da infecção usando 200 nM de PMA. Uma cultura durante a noite de *S. aureus* NRS384 foi cultivada em RPMI, lavada duas vezes com PBS e novamente suspensa a 1e7 cfu/ml em PBS. THP-1 foram lavadas com meios

mornos (RMPI sem FBS) para remover a Penicilina/Estreptomicina e, então, infectadas com a suspensão de *S. aureus* em uma multiplicidade de infecções de 10:1 (*S. aureus*: macrófagos). As placas foram giradas a 300 xg por 5 minutos para sincronizar a adesão das bactérias, então, incubadas a 37 °C por 2 horas. As bactérias de flutuação livre foram removidas lavando 2x com meios mornos e as *S. aureus* extracelulares restantes foram exterminadas pela adição de meios contendo gentamicina (50 ug/ml). Após 1 hora, o meio foi aspirado e o composto indicado foi adicionado a macrófagos infectados em uma série de diluições que começa a 1e-6 M, com diluições de 1:5 para 6 pontos ($1,0x10^{-6}$ M, $2,0x10^{-7}$ M, $4,0x10^{-8}$ M, $8,0x10^{-9}$ M, $1,6x10^{-9}$ M e $3,2x10^{-10}$ M). Os compostos foram adicionados em meio que contém 50 µg/ml de gentamicina para prevenir o crescimento extracelular de *S. aureus*. Após 2 horas, as placas foram lavadas 2x com RPMI morno sem FBS, e 100 ul de tampão de lise de THP-1 (0,1 % de Triton em PBS) foi adicionado a cada poço. A sobrevivência de *S. aureus* foi enumerada por unidades de formação de colônia através de diluições em série e plaqueamento em TSA.

[0966] Os resultados do ensaio de extermínio intracelular são mostrados na **Tabela 30**. A concentração inibitória mínima (MIC) corresponde a uma concentração mais baixa de cada composto que resultou em *S. aureus* intracelular abaixo do limite de detecção (50 cfu/ml). O valor de MIC intracelular indicado representa o valor médio de pelo menos dois experimentos independentes, salvo indicação contrária.

Tabela 30: Concentração inibitória mínima (MIC) de antibióticos da invenção em um ensaio de extermínio

intracelular usando células THP

Antibiótico testado	**MIC de extermínio intracelular de *S. aureus* (M)**
Rifampicina	1,0E-06
P1	2,0E-07
P2	>1,0E-06
16f	1,0E-06
16 g	2,0E-07
16h	1,0E-06
16i	1,0E-06
16j	1,0E-06
16k	1,0E-06
16l	1,0E-06
16m	1,0E-06
16n	1,0E-06
16o	2,0E-07
16p	1,0E-06
16q	1,0E-06
16r	1,0E-06
16s	1,0E-06
16t	1,0E-06
16u	1,0E-06
16v	1,0E-06
16w	>1,0E-06
16x	>1,0E-06
16y	>1,0E-06
16z	>1,0E-06
16z-1	1,0E-06
17	2,0E-07

Antibiótico testado	**MIC de extermínio intracelular de *S. aureus* (M)**
29	4,0E-08
29a	4,0E-08
29b	4,0E-08
29c	4,0E-08
29d	4,0E-08
29e	4,0E-08
29f	2,0E-07
29 g	2,0E-07
29h	1,0E-06
29i	2,0E-07
29j	4,0E-08
29k	>1,0E-06
35	> 1,0E-06
38	1,0E-06
43	4,0E-08
45	1,0E-06
48	1,0E-06
50	1,0E-06
52	1,0E-06
55	2,0E-07
55a	>1,0E-06
60	2,0E-07
68	2,0E-07
71	>1,0E-06
72	>1,0E-06
75	>1,0E-06

[0967] Como a **Tabela 30** demonstra, o MIC de extermínio intracelular para análogos de rifamicina, de acordo com a revelação (e rifampicina), está em uma faixa de >1e-6 M a 4e-8 M, com 8 análogos de rifamicina inovadores que exibem atividade de extermínio intracelular potente.

Exemplo 39: O ensaio de extermínio conjugado de anticorpo-fármaco 2 de *S. aureus* intracelular (anti-WTA e anti-Proteína A)

[0968] Os reagentes usados são conhecidos na **Tabela 31**, abaixo.

Tabela 31: Reagentes para Ensaio Intracelular

Reagente	**Vendedor**	**nº de catálogo**
RPMI	Gibco	11835-030
PBS	Gibco	20012-043
Triton X-100	Sigma	TX1568-1
RPMI	Gibco	11875-093
FBS	Gibco	10082-147
PMA	Sigma	P8139
Placa de 48 poços Costa	Corning	3548
Placas TSA	Teknova	T0144
Pen/Strep	Gibco	15140-122
Placas de diluição	Greiner Bio one	780271-FD
Gentamicina	BioWhittaker	17-519Z

[0969] Os compostos análogos de rifamicina da revelação foram conjugados para um anticorpo anti-WTA (mAb Anti-WTA, hIgG1), um anticorpo anti-Proteína A (mAb anti-Proteína A, hIgG1** C103S), ou um anticorpo de controle (Controle de isótipo não alvo, hIgG1**).

[0970] Para testar a eficácia de conjugados de anticorpo-fármaco (ADCs) Anti-*Staphylococcus aureus* da presente revelação *in vitro*, um ensaio de extermínio intracelular de *S. aureus* foi desenvolvido. Para o ensaio, a linhagem celular monocítica THP-1 foi cultivada em meios (RMPI + 10 % de FBS + 1 % de Penicilina/Estreptomicina), então, semeada em uma densidade de 1e5 células/poço em uma placa de 48 poços e diferenciada em macrófagos por três dias antes da infecção usando 200 nM de PMA. Uma cultura durante a noite de *S. aureus* NRS384 foi cultivada em RPMI, lavada duas vezes com PBS e novamente suspensa a 1e7 cfu/ml em PBS. A suspensão de *S. aureus* foi pré-incubada com o ADC anti-*S. aureus* indicado em uma série de diluições que começam a 10 ug/ml, com diluições de 1:3 para 6 pontos (10, 3,3, 1,1, 0,37, 0,12 e 0,041 µg/ml de concentrações finais) e os ADCs de controle de isótipo foram testados na concentração mais alta apenas. THP-1 foram lavadas com meios mornos (RMPI sem FBS) para remover a Penicilina/Estreptomicina e, então, infectadas com a suspensão *S. aureus* pré-incubada e o ADC, anticorpo puro ou nenhum mAb em uma multiplicidade de infecções de 10:1 (*S. aureus*: macrófagos). As placas foram giradas a 300 xg por 5 minutos para sincronizar a adesão das bactérias, então, incubadas a 37 °C por 2 horas. As bactérias de flutuação livre foram removidas lavando 2x com meios mornos e as *S. aureus* extracelulares restantes foram exterminadas pela adição de meios contendo gentamicina (50 µg/ml). Após 24 horas, o meio foi aspirado e os poços lavados 2x com RPMI morno sem FBS, e 100 µl de tampão de lise de THP-1 (0,1 % de Triton em PBS) e 150 µl de PBS foram adicionados a cada poço. A sobrevivência de *S. aureus* foi enumerada por unidades de

formação de colônia através de diluições em série e plaqueamento em TSA.

[0971] Os resultados do ensaio de extermínio intracelular são mostrados na **Figura 5** e na **Tabela 32**, com um limite de detecção de 50 cfu/ml.

Tabela 32: Unidades de formação de colônia de ADCs Anti-Staphylococcus aureus da revelação em um ensaio de extermínio intracelular usando células THP

	Dose de ncADC ou mAb (ug/ml)	**cfu/ml média**	**Desvio Padrão**	**Redução em vezes comparada ao controle de *S. aureus***
Controle de *S. aureus*	nenhum	1.025.000	212.132	1
Controle de isótipo não alvo	10	600.000	141.421	2
mAb Anti-Proteína A	10	500.000	70.711	2
mAb Anti-WTA	10	750.000	70.711	1
Controle de isótipo não alvo-**21**	10	1.175.000	70.711	1
Controle de isótipo não alvo-**25**	10	73.750	8.839	14
Controle de isótipo não alvo-Rifalog	10	128.750	22.981	8
Controle de isótipo não alvo-**36**	10	70.000	0	15
mAb Anti-WTA-**21**	10	65.833	46.256	16
	3,3	109.167	3.819	9
	1,1	138.333	26.732	7
	0,4	350.000	108.972	3
	0,1	800.000	108.972	1
	0,04	1.175.000	139.194	1
mAb Anti-WTA-**25**	10	1.067	113	961

	Dose de ncADC ou mAb (ug/ml)	**cfu/ml média**	**Desvio Padrão**	**Redução em vezes comparada ao controle de *S. aureus***
	3,3	11.250	2.883	91
	1,1	38.333	16.073	27
	0,4	61.667	28.976	17
	0,1	533.333	152.753	2
	0,04	883.333	289.756	1
mAb Anti-WTA-Rifalog	10	50	0	20.500
	3,3	808	138	1.268
	1,1	10.250	4.265	100
	0,4	78.333	40.646	13
	0,1	110.833	39.713	9
	0,04	466.667	125.831	2
mAb Anti-Proteína A-**36**	10	350	87	2.929
	3,3	5.917	1.258	173
	1,1	71.667	8.780	14
	0,4	100.000	22.220	10
	0,1	341.667	166.458	3
	0,04	883.333	128.290	1
mAb Anti-WTA-**36**	10	50	0	20.500
	3,3	50	0	20.500
	1,1	10.250	1.521	100
	0,4	82.500	32.692	12
	0,1	156.667	97.511	7
	0,04	883.333	189.297	1

[0972] Os ADCs de Controle (Conjugados de controle de isótipo não alvo), que são um isótipo de IgG1 humano e, portanto, têm a capacidade para se ligar à Proteína A em *S. aureus*, viabilidade de *S. aureus* intracelular reduzida por

~1 log ou menos em comparação com o controle não tratado. mAb Anti-WTA-**21**, que libera uma carga de rifampicina, reduziu a carga bacteriana de modo similar aos ADCs de controle. ADCs de anti-*S. aureus* que entregaram uma carga com atividade de extermínio intracelular potente (mAb Anti-WTA-**25**, mAb Anti-Proteína A-**36**, mAb Anti-WTA-Rifalog e mAb Anti-WTA-**36**), foram mais eficazes que o conjugado de rifampicina (mAb Anti-WTA-**21**) em reduzir a *S. aureus* intracelular, com reduções de 3 log ou maior em comparação com o controle não tratado. mAb Anti-WTA-**36** reduziu consistentemente a viabilidade de *S. aureus* mais que mAb Anti-WTA-Rifalog em múltiplos experimentos.

Exemplo 40: Ensaio de extermínio de conjugado anticorpo-fármaco 3 de *S. aureus* (MSR1)

[0973] Os reagentes usados são conhecidos na **Tabela 33**, abaixo.

Tabela 33: Reagentes para Ensaio Intracelular

Reagente	**Vendedor**	**nº de catálogo**
RPMI	Gibco	11835-030
PBS	Gibco	20012-043
Triton X-100	Sigma	TX1568-1
RPMI	Gibco	11875-093
FBS	Gibco	10082-147
PMA	Sigma	P8139
Placa de 48 poços Costa	Corning	3548
Placas TSA	Teknova	T0144
Pen/Strep	Gibco	15140-122
Placas de diluição	Greiner Bio one	780271-FD
Gentamicina	BioWhittaker	17-519Z

[0974] Para testar a eficácia de um ncADC Ab-antibiótico anti-MSR1 da revelação *in vitro* um ensaio de extermínio de *S. aureus* intracelular foi usado. Para o ensaio, uma linhagem celular monocítica THP-1 foi cultivada em meios compreendidos de RPMI que contêm 10 % de FBS e 1 % de Penicilina/Estreptomicina, então, foi semeada em uma densidade de $1x10^5$ de células/poço em uma placa de 48 poços e diferenciado em macrófagos por três dias antes da infecção usando 200 nM de Forbol Miristato Acetato (PMA). Uma cultura durante a noite de cepa NRS384 de *S. aureus* MRSA foi cultivada em RPMI, lavada duas vezes com PBS e subsequentemente novamente suspensa a $1x10^7$ cfu/ml em PBS. As células THP-1 foram lavadas com meios mornos (RPMI sem FBS) para remover a Penicilina/Estreptomicina e, então, infectadas com a suspensão de *S. aureus* em uma multiplicidade de infecções de 10:1 (*S. aureus*: macrófagos). As placas foram giradas a 300 xg por 5 minutos para sincronizar a adesão das bactérias, então, incubadas a 37 °C por 2 horas. As bactérias de flutuação livre foram removidas lavando duas vezes com meios mornos e as *S. aureus* extracelulares restantes foram exterminadas pela adição de meios que contêm 50 µg/ml de gentamicina. Após 1 hora, o meio foi aspirado e os ncADCs Ab-antibiótico anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q-**25** e H1H21234N-N297Q-**80**) em doses diferentes (10 µg/ml, 3,3 µg/ml, 1,1 µg/ml, 0,4 µg/ml, 0,1 µg/ml e 0,04 µg/ml) e o ncADC antibiótico de controle de isótipo (Controle de isótipo-N297Q-**25** e Controle de isótipo-N297Q-**80**) a 10 µg/ml foram adicionados aos macrófagos infectados em meio que contém 50 µg/ml de gentamicina para prevenir o crescimento

extracelular de *S. aureus*. A amostra sem qualquer ncADC também foi incluída para referência. Após 24 horas, as placas foram lavadas duas vezes com RPMI morno sem FBS, e, então, 100 µl de 0,1 % de Triton X-100 em PBS foram adicionados e incubados por 10 minutos até lise do THP-1. A sobrevivência de *S. aureus* foi enumerada por unidades de formação de colônia através de diluições em série em PBS e plaqueamento em placas de ágar tripticase de soja.

[0975] Os resultados são sumarizados na **Tabela 34**, abaixo.

Tabela 34: Unidades de formação de colônia médias de Ab-Antibiótico anti-MSR1

	Dose de ncADC (µg/ml)	**cfu/ml média**	**Desvio Padrão**	**Redução em vezes comparada ao controle de *S. aureus***
Controle de *S. aureus*	nenhum	1.350.000	139.194	1
Controle de Isótipo-N297Q-**25**	10	608.333	52.042	2
MSR1 ncADC H1H21234N-N297Q-**25**	10	1.325	87	1.019
	3,3	4.917	722	275
	1,1	13.250	1.887	102
	0,4	56.667	7.638	24
	0,1	82.500	17.500	16
	0,04	1.025.000	43.301	1
Controle de Isótipo-N297Q-**80**	10	1.208.333	94.648	1
MSR1 ncADC H1H21234N-N297Q-**80**	10	50	0	27.000
	3,3	50	0	27.000
	1,1	50	0	27.000
	0,4	7.417	2.876	182
	0,1	75.833	15.275	18
	0,04	758.333	230.940	2

[0976] Como mostrado na **Tabela 34**, o ncADCs Ab-antibiótico anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q-**25** e H1H21234N-N297Q-**80**) demonstrou a habilidade para reduzir *S. aureus* intracelular em macrófagos *in vitro* de maneira dependente de dose comparada ao controle não tratado. Os macrófagos tratados com o ncADC antibiótico de controle de isótipo (Controle de isótipo-N297Q-**25** e Controle de isótipo-N297Q-**80**) a 10 µg/ml portaram *S. aureus* intracelular em um nível similar ao controle não tratado. Esses dados demonstram que um ncADC Ab-antibiótico anti-MSR1, de acordo com a revelação, pode ser usado para exterminar eficazmente patógenos que residem em um reservatório e macrófago.

Exemplo 41: Modelo de camundongo com infecção disseminada IV por *S. aureus* (modelo de 4 dias)

[0977] Para testar a eficácia de um ncADC Ab-antibiótico anti-*S. aureus* da revelação em separado e em combinação com o antibiótico vancomicina de MRSA *in vivo* de padrão de cuidados, um modelo de infecção disseminada intravenosamente de quatro dias foi usado. A cepa NRS384 de S. aureus MRSA foi cultivada durante a noite em Caldo tríptico de soja (TSB) e subcultivado em fase logarítmica média. As bactérias foram, então, lavadas duas vezes com PBS e novamente suspensas em PBS a uma concentração de 1,5x10^8 cfu/ml. Os camundongos Balb/c foram, então, infectados intravenosamente através da veia da cauda com 100 µl da suspensão bacteriana, para uma dose infecciosa final de 1,5x10^7 cfu/camundongo. No estudo, os camundongos foram tratados com vancomicina em separado, um ncADC Ab-Antibiótico de controle de isótipo (ncADC Ab-Antibiótico de Controle de isótipo-Rifalog), que é um anticorpo anti-WTA conjugado a Rifalog, um anticorpo anti-

WTA, um ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA (ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA-**36**), que é um anticorpo anti-WTA conjugado ao composto **36** de acordo com a revelação, um segundo ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA (ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA-**25**), que é um anticorpo anti-WTA conjugado ao composto **25** de acordo com a revelação, ou um terceiro ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA (ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA-Rifalog), um ncADC Ab-Antibiótico de controle de isótipo (ncADC Ab-Antibiótico de Controle de isótipo-Rifalog) mais vancomicina, um anticorpo anti-WTA mais vancomicina, um ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA (ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA-**36**), um segundo ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA (ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA-**25**) mais vancomicina, ou um terceiro ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA (ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA-Rifalog) mais vancomicina. Para grupos de tratamento que incluíram vancomicina, esse foi dosado 1 dia a 3 dias após a infecção a 110 mg/kg subcutaneamente duas vezes ao dia. Para grupos de tratamento que incluem anticorpos e ncADCs, os mesmos foram administrados 2 dias após a infecção subcutaneamente a 1 mg/kg. Um controle infectado sem tratamento e um controle não infectado foram incluídos no estudo. Os camundongos foram monitorados quanto à perda de peso e classificação de condicionamento corporal ao longo da infecção. Nos quatro dias após a infecção, os camundongos foram eutanasiados, e a carga renal de *S. aureus* foi quantificada. Para a quantificação, os rins foram homogeneizados seguido pela enumeração de unidades de formação de colônia através de diluições em série em PBS e plaqueamento em placas de ágar tripticase de soja. O esquema de infecção é representado na **Figura 4**. Os dados são representados na **Tabela 35** como carga

renal de *S. aureus* média em camundongos.

Tabela 35: Carga renal de S. aureus média em camundongos tratados com ncADC Ab-Antibiótico anti-S. Aureus a 1 mg/kg em separado e em combinação com vancomicina (modelo de infecção por 4 dias).

Dose de mAb ou conjugado (1 mg/kg)	**Tratamento com Vancomicina**	**cfu médio/par de rins**	**Desvio Padrão**	**Mortalidade (n)**
Controle não Infectado	-	250 (limite de detecção)	-	0/1
Controle Infectado	-	3,63E+07	3,72E+07	2/5
ncADC Ab-Antibiótico de Controle de Isótipo não Alvo-Rifalog	-	1,50E+08	8,32E+07	2/5
mAb Anti-WTA	-	2,19E+08	3,78E+08	1/5
ncADC Ab-Antibiótico Anti-WTA-Rifalog	-	5,38E+07	1,34E+08	0/5
ncADC Ab-Antibiótico Anti-WTA-**25**	-	1,06E+06	2,77E+06	1/5
ncADC Ab-Antibiótico Anti-WTA-**36**	-	1,61E+06	8,10E+07	1/5
Controle de Vancomicina	+	4,38E+05	6,92E+05	0/5
ncADC Ab-Antibiótico de Controle de Isótipo não Alvo-Rifalog	+	3,13E+06	5,70E+06	0/5
mAb Anti-WTA	+	4,50E+05	8,12E+06	0/5

Dose de mAb ou conjugado (1 mg/kg)	Tratamento com Vancomicina	cfu médio/par de rins	Desvio Padrão	Mortalidade (n)
ncADC Ab-Antibiótico Anti-WTA-Rifalog	+	2,50E+02	3,24E+06	0/5
ncADC Ab-Antibiótico Anti-WTA-**25**	+	3,75E+02	1,55E+04	0/5
ncADC Ab-Antibiótico Anti-WTA-**36**	+	2,50E+02	2,21E+05	0/5

Limite de detecção = 250 unidades de formação de colônia (cfu)

[0978] Como mostrado na Tabela 35, a infecção intravenosa com cepa NRS384 de *S. aureus MRSA* resulta em carga bacteriana média alta nos rins de 3,63E+07 cfus/par de rins. Como uma monoterapia, ncADC Ab Antibiótico anti-WTA-**25** e ncADC Ab Antibiótico anti-WTA-**36** reduziram a carga bacteriana renal em ~2 logs. Quando os ncADCs Ab antibiótico anti-WTA testados foram administrados em combinação com vancomicina, todos os grupos de tratamento tiveram uma redução adicional em carga bacteriana renal em ~3 logs em comparação com o controle tratado com vancomicina.

Exemplo 42: Modelo de camundongo com infecção disseminada IV avançada de *S. aureus* (modelo de 8 dias)

[0979] Para testar a eficácia de ncADCs Ab-antibiótico anti-*S. Aureus* da revelação em terapia de combinação com vancomicina *in vivo* de padrão de cuidados, dois modelos de infecção disseminada intravenosamente diferentes de 8 dias foram realizados. Nesse modelo, o tratamento foi iniciado em um estágio de infecção avançado em que abcessos já foram

formados. A cepa NRS384 de S. aureus MRSA foi cultivada durante a noite em Caldo tríptico de soja (TSB) e subcultivado em fase logarítmica média. As bactérias foram, então, lavadas duas vezes com PBS e novamente suspensas em PBS a uma concentração de 1,5x10^8 cfu/ml. Os camundongos Balb/c foram, então, infectados intravenosamente através da veia da cauda com 100 µl da suspensão bacteriana, para uma dose infecciosa final de 1,5x10^7 cfu/camundongo. No primeiro estudo, os camundongos foram tratados vancomicina em separado, um anticorpo de controle de isótipo mais vancomicina, um controle de isótipo Ab-ncADC (Controle de isótipo-**36**) mais vancomicina, um anticorpo anti-WTA mais vancomicina, um ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA (ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA-**36**), ou um ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA diferente (ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA-**25**) mais vancomicina. Os camundongos também foram tratados com vancomicina em separado, um anticorpo de controle de isótipo mais vancomicina, um ncADC Ab-Antibiótico de controle de isótipo (ncADC Ab-Antibiótico de Controle de isótipo-**36**) mais vancomicina, um anticorpo anti-Proteína A mais vancomicina, ou um ncADC Ab-Antibiótico anti-Proteína A (ncADC Ab-Antibiótico anti-Proteína A-**36**).

[0980] No segundo estudo, os camundongos foram tratados com vancomicina em separado, um anticorpo de controle de isótipo mais vancomicina, um ncADC Ab-Antibiótico de controle de isótipo (ncADC Ab-Antibiótico de Controle de isótipo -**36**) mais vancomicina, um segundo ncADC Ab-Antibiótico de controle de isótipo (ncADC Ab-Antibiótico de Controle de isótipo -**25**) mais vancomicina, um terceiro ncADC Ab-Antibiótico de controle de isótipo (ncADC Ab-Antibiótico

de Controle de isótipo-**21**) mais vancomicina, um anticorpo anti-WTA mais vancomicina, um ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA (ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA -**36**), um segundo ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA (ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA -**25**) mais vancomicina, ou um terceiro ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA (ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA -**21**) mais vancomicina. Em todos os estudos, para grupos de tratamento que incluíram vancomicina, esse foi dosado três a sete dias após a infecção a 110 mg/kg subcutaneamente duas vezes diariamente. Para grupos de tratamento que incluíram anticorpos e ncADCs, os mesmos foram administrados quatro dias após a infecção subcutaneamente a 2 mg/kg para o primeiro estudo ou 5 mg/kg para o segundo estudo. Um controle infectado sem tratamento e um controle não infectado foram incluídos em cada estudo. Os camundongos foram monitorados quanto à perda de peso e classificação de condicionamento corporal ao longo da infecção. Nos oito dias após a infecção, os camundongos foram eutanasiados, e a carga renal de *S. aureus* foi quantificada. Para a quantificação, os rins foram homogeneizados seguido pela enumeração de unidades de formação de colônia através de diluições em série em PBS e plaqueamento em placas de ágar tripticase de soja. Os pontos de dados representam a carga renal de camundongos individuais testados.

Tabela 36: Carga renal de S. aureus média em camundongos tratados com ncADC de controle de isótipo e Ab-Antibiótico anti-WTA a 2 mg/kg em combinação com vancomicina

Dose de mAb ou conjugado (2 mg/kg)	Tratamento com Vancomicina	cfu médio/par de rins	Desvio Padrão	Mortalidade (n)
Controle não Infectado	-	2,50E+02 (limite de detecção)	0,00E+00	0/5

Dose de mAb ou conjugado (2 mg/kg)	**Tratamento com Vancomicina**	**cfu médio/par de rins**	**Desvio Padrão**	**Mortalidade (n)**
Controle Infectado	-	4,63E+08	2,56E+08	3/6
Controle de Vancomicina	+	7,25E+06	1,83E+07	7/11
mAb de Controle de Isótipo	+	6,50E+06	1,12E+08	1/6
ncADC Ab-Antibiótico de Controle de Isótipo não Alvo-Rifalog	+	1,56E+06	1,12E+06	1/5
ncADC Ab-Antibiótico de Controle de Isótipo não Alvo-**36**	+	4,56E+06	1,21E+07	2/7
mAb Anti-WTA	+	3,50E+06	8,78E+06	0/5
ncADC Ab-Antibiótico Anti-WTA-Rifalog	+	2,25E+05	1,45E+06	1/6
ncADC Ab-Antibiótico Anti-WTA-**25**	+	2,50E+02	1,84E+05	0/6
ncADC Ab-Antibiótico Anti-WTA-**36**	+	4,13E+04	1,25E+05	0/5

[0981] Para o primeiro estudo, como mostrado na **Figura 6** e **Tabela 36**, infecção intravenosa com cepa NRS384 de *S. aureus* MRSA resulta em carga bacteriana média alta nos rins de 4,63E+08 cfu/par de rins. O tratamento de Vancomicina em separado reduziu a carga renal de *S. aureus* em 1-2 logs. O tratamento de combinação de vancomicina com o mAb de controle de isótipo, mAb monoclonal anti-WTA, e ncADC Ab-Antibiótico de controle de isótipo-**36** não resultou em redução adicional em carga bacteriana renal em comparação com os camundongos tratados com vancomicina. Quando os ncADC Ab-Antibiótico

anti-WTA-**36** e ncADC Ab-Antibiótico anti-WTA-**25** foram administrados em combinação com vancomicina, houve uma redução adicional de ~100 e ~10.000 vezes em carga bacteriana renal média, respectivamente.

Tabela 37: Carga renal de S. aureus média em camundongos tratados com ncADC de controle de isótipo e Ab-Antibiótico anti-Proteína A a 2 mg/kg em combinação com vancomicina

Dose de mAb ou conjugado (2 mg/kg)	Tratamento com Vancomicina	cfu médio/par de rins	Desvio Padrão	Mortalidade (n)
Controle não Infectado	-	2,50E+02	0,00E+00	0/5
Controle Infectado	-	4,63E+08	2,56E+08	3/6
Controle de Vancomicina	+	7,25E+06	1,83E+07	7/11
mAb de Controle de Isótipo não Alvo	+	6,50E+06	1,12E+08	1/6
ncADC Ab-Antibiótico de Controle de Isótipo não Alvo **36**	+	4,56E+06	1,21E+07	2/7
Ab Anti-Proteína A	+	5,69E+04	1,22E+07	0/6
ncADC Ab-Antibiótico Anti-Proteína A - Rifalog	+	7,08E+04	2,13E+05	0/6
ncADC Ab-Antibiótico Anti-Proteína A - **36**	+	6,25E+03	3,64E+05	1/6

[0982] Também no primeiro estudo, como mostrado na **Figura 7** e **Tabela 37**, infecção intravenosa com cepa NRS384 de *S. aureus* MRSA resulta em carga bacteriana média alta nos rins de 4,63E+08 cfu/par de rins. Tratamento de Vancomicina em

separado reduziu a carga bacteriana renal de *S. aureus* em 1-2 logs. O tratamento de combinação de vancomicina com o mAb de controle de isótipo e ncADC Ab-Antibiótico de controle de isótipo-**36** não resultou em redução adicional na carga bacteriana renal em comparação com os camundongos tratados com vancomicina. Quando mAb anti-Proteína A e ncADC Ab-Antibiótico anti-Proteína A-**36** foram administrados em combinação com vancomicina, houve redução adicional de ~100 e ~1.000 vezes em carga bacteriana renal média, respectivamente.

Tabela 38: Carga renal de S. aureus média em camundongos tratados com ncADC de controle de isótipo e Ab-Antibiótico anti-WTA a 5 mg/kg em combinação com vancomicina

Dose de mAb ou conjugado (5 mg/kg)	Tratamento com Vancomicina	cfu médio/par de rins	Desvio Padrão	Mortalidade (n)
Controle não Infectado	-	2,50E+02	0,00E+00	0/2
Controle Infectado	-	2,50E+07	1,00E+07	2/5
Controle de Vancomicina	+	1,88E+06	6,17E+05	2/5
mAb de Controle de Isótipo não Alvo	+	3,13E+06	1,28E+07	1/4
ncADC Ab-Antibiótico de Controle de Isótipo não Alvo-Rifalog	+	2,77E+06	1,28E+07	1/4
ncADC Ab-Antibiótico de Controle de Isótipo não Alvo-**36**	+	1,50E+06	5,78E+06	0/5
ncADC Ab-Antibiótico de Controle de Isótipo não Alvo **25**	+	4,13E+05	1,68E+06	0/5

Dose de mAb ou conjugado (5 mg/kg)	Tratamento com Vancomicina	cfu médio/par de rins	Desvio Padrão	Mortalidade (n)
ncADC Ab-Antibiótico de Controle de Isótipo não Alvo-**21**	+	2,50E+06	1,56E+07	0/5
mAb Anti-WTA	+	2,13E+06	1,95E+06	0/5
ncADC mAb-Antibiótico Anti-WTA -Rifalog	+	3,50E+04	1,99E+04	2/5
ncADC mAb-Antibiótico Anti-WTA -**36**	+	2,25E+06	3,21E+06	0/5
ncADC mAb-Antibiótico Anti-WTA **25**	+	8,56E+03	2,02E+04	1/5
ncADC mAb-Antibiótico Anti-WTA **21**	+	2,13E+06	1,48E+07	0/5

[0983] Para o segundo estudo, como mostrado na **Figura 8** e **Tabela 38**, infecção intravenosa com cepa NRS384 de *S. aureus* MRSA resulta em carga bacteriana média alta nos rins de 2,50E+07 cfu/par de rins. Tratamento de Vancomicina em separado reduziu a carga bacteriana renal de *S. aureus* em 1-2 logs. Os tratamentos de combinação com vancomicina e mAb de controle de isótipo, mAb anti-WTA, ncADCs Ab-antibiótico de controle de isótipo, ncADC Ab-antibiótico anti-WTA-**36** ou ncADC Ab-antibiótico anti-WTA-**21** (ADC de Rifampicina) não resultou em redução adicional em carga bacteriana renal em comparação com os camundongos tratados com vancomicina. No entanto, quando o Ab-Antibiótico anti-WTA ncADC-**25** testado foram administrados em combinação com vancomicina, houve uma

redução adicional de ~100 vezes em carga bacteriana renal média.

Exemplo 43: Desbloqueio de Cisteína Geneticamente Modificada por Anticorpo

[0984] Os anticorpos geneticamente modificados anti-Proteína A (H1xH15140P*/*) e de controle de anticorpo não alvo foram criados mutacionando o dissulfeto entre cadeias que forma cadeia pesada C103S. Os anticorpos são expressos em células CHO e precisam ser desbloqueados no cisteína de cadeia leve nativa usando redução leve em PBS à temperatura ambiente pela adição de um excesso molar de três vezes de agente de redução, TCEP seguido por troca de tampão. Para reformar as duas ligações de dissulfeto entre cadeias pesadas, o anticorpo foi incubado por três horas à temperatura ambiente com $CuSO_4$ ou com dhAA em um excesso molar de duas a vinte vezes. O anticorpo reduzido ou oxidado foi trocado por tampão em PBS para remover o agente oxidante. Esse processo produz dois tióis livres que residem em uma cadeia leve e estão disponíveis para conjugação de maleimida.

[0985] O anticorpo geneticamente modificado anti-WTA foi tomado da literatura (Lehar *et al*, *Nature* 2015 527, 323-328; anticorpo 4497 descrito nos documentos nº US20140356375 e WO2016090038, cujos conteúdos são incorporados ao presente documento a título de referência em sua totalidade) e tem uma mutação V205C de cadeia leve para fornecer 2 sítios para conjugação de maleimida. O mesmo procedimento acima foi usado para desbloquear as cisteínas geneticamente modificadas.

Conjugação e Cisteína Desbloqueada Geneticamente Modificada por Anticorpo para Carga de Ligante

[0986] Ao anticorpo reduzido e oxidado (1-10 mg/ml) em

PBS, pH 7,5, a ligante carga de maleimido (2 equivalentes/grupo SH, Lehar et al, Nature 527, 323-328), ou as cargas de ligante dessa carga, em DMSO (10 mg/ml) foi adicionado. A reação prosseguiu por 2 h. Os conjugados foram purificados em PBS por cromatografia por exclusão de tamanho e filtrada até esterilidade. As concentrações de proteína e a razão de carga para anticorpo foram determinadas por análise espectral UV. HPLC por exclusão de tamanho estabeleceu que todos os conjugados usados foram >95 % monoméricos, e RP-HPLC estabeleceu que houve <1 % de carga de ligante não conjugada. Todos os anticorpos conjugados foram analisados por HIC quanto aos valores de carregamento de carga de ligante. As razões de carga para anticorpo são relatadas na Tabela 39.

Método de Conjugação para Anticorpos Aglicosilados (H1H21234N e controle de anticorpo não alvo 2)

[0987] O anticorpo (1-10 mg/ml) em 50 mM de HEPES, 150 mM de NaCl , pH 7,5, foi tratado com 1 mM de ditiotreitol a 37 °C por 30 min. Após a filtração em gel (G-25, pH 4,5 de acetato de sódio), o composto derivado de carga de ligante de maleimido 25 (Rifanalog M2767) (1,2 equivalentes/grupo SH) em DMSO (10 mg/ml) foi adicionado ao anticorpo reduzido e a mistura ajustada para pH 7,0 com 1 M de HEPES (pH 7,4). Os conjugados foram purificados usando PBS com 5 % de glicerol por cromatografia por exclusão de tamanho e filtrados até esterilidade. As concentrações de proteína e a razão de carga para anticorpo foram determinadas por análise espectral UV. HPLC por exclusão de tamanho estabeleceu que todos os conjugados usados foram >95 % monoméricos. Todos os anticorpos conjugados foram analisados

por HIC quanto aos valores de carregamento de carga de ligante. As razões de carga para anticorpo são relatadas na Tabela 39.

Tabela 39. Pureza e razões de fármaco para anticorpo (DAR) de conjugados.

Conjugado de Anticorpo e Fármaco	**DAR (por HIC)**	**DAR (por ESI-MS)**	**Pureza (por SEC)**	**Rendimento**
Anti-WTA-rifalog	1,8		>95 %	53 %
Anti-WTA-**21** (controle de rifampicina)	2,0		>95 %	70 %
Anti-WTA-**25**	1,7		>95 %	50 %
Anti-WTA-**36**	1,8		>95 %	40 %
Anti-Proteína A-rifalog	1,9		>95 %	30 %
Anti-Proteína A-**36**	1,1		>95 %	40 %
H1H21234N-**25**	3		>95 %	50 %
controle de anticorpo não alvo 1- rifalog	1,7		>95 %	60 %
controle de anticorpo não alvo 1-**21** (Rifampicina)	2,0		>95 %	70 %
controle de anticorpo não alvo 1-**25**	1,3		>95 %	50 %

Conjugado de Anticorpo e Fármaco	**DAR (por HIC)**	**DAR (por ESI-MS)**	**Pureza (por SEC)**	**Rendimento**
controle de anticorpo não alvo 1-**36**	1,2		>95 %	40 %
controle de anticorpo não alvo 2-**25**	2		>95 %	50 %

Caracterização de Conjugados por Cromatografia por Interação Hidrofóbica (HIC)

[0988] Para determinar o carregamento das cargas de ligante no anticorpo, os conjugados foram executados em um Agilent 1260 usando uma coluna de Butil HIC TSK-NPR usando um gradiente linear de fosfato de potássio a 1 M pH 8,5 em água ao longo de 60 min. O carregamento de carga foi determinado por integração de áreas de pico correspondentes às espécies de anticorpo conjugado e não conjugado.

Caracterização de Conjugados por ESI-MS

[0989] Para determinar o carregamento das cargas de ligante no anticorpo (conjugados de cisteína), os conjugados foram desglicosilados, reduzidos e analisados por LC-MS.

[0990] Para o ensaio, 50 µg do conjugado foram diluídos com água mili-Q em uma concentração final de 1 mg/ml. Dez µl de solução de PNGase F [solução de PNGase F foi preparada adicionando 150 µl de estoque de PNGase F (New England Biolabs, nº de Catálogo P0704L) e 850 µl de água mili-Q e poço misturado] foram adicionados à solução de conjugado diluída e, então, incubados a 37 ºC durante a noite. 2,4 µl

de 0,5 M de TCEP foram adicionados à amostra, de modo que o material resultante tenha uma concentração de TCEP final de 20 mM e essa foi, então, incubada a 50 ºC por 30 minutos. As injeções de 10 µl de cada amostra foram feitas em LC-MS (Waters Synat G2-Si) e eluídas com 0,1 ml/minuto de uma fase móvel de gradiente de 20-40 % de fase móvel B ao longo de 25 minutos (Fase Móvel A: 0,1 % em v/v de FA em H_2O; Fase móvel B: 0,1 % em v/v de FA em Acetonitrila). A separação de LC foi obtida em coluna C18 Waters Acquity BEH (1,0 X 50 mM, 1,7 µM).

[0991] Os espectros de espectrometria de massa foram deconvoluídos e os picos de cadeia leve e pesada identificados representam uma cadeia leve (L) com valores de carga de ligante = 0 e 1, cadeia pesada (H) com valores de carga de ligante = 0, 1, 2 e 3. A partir dos valores de intensidade de cada espécie, a razão de fármaco para anticorpo (DAR) foi calculada usando a equação abaixo para um conjugado de anticorpo homodímero.

$$DAR = 2^* \left[\frac{L1}{L0 + L1} + \frac{H1 + 2^*H2 + 3^*H3}{H0 + H1 + H2 + H3} \right]$$

* *

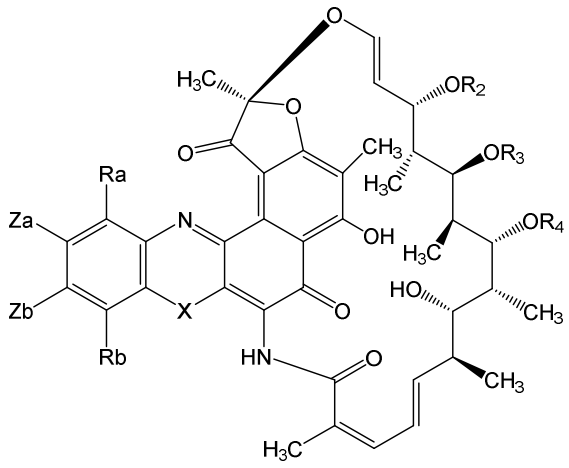
[0992] À medida que várias alterações podem ser feitas na matéria descrita acima sem se afastar do escopo e espírito da presente revelação, pretende-se que toda a matéria contida na descrição acima ou definida nas reivindicações anexas, seja interpretada como descritiva e ilustrativa da presente invenção. Muitas modificações e variações da presente revelação são possíveis em luz dos ensinamentos acima. Consequentemente, a presente descrição é destinada a

abranger todas as tais alternativas, modificações e variâncias que se enquadram no escopo das reivindicações anexas.

[0993] Todas as patentes, pedidos, publicações, métodos de teste, literatura e outros materiais citados no presente documento são, através disso, incorporados a título de referência em sua totalidade como se estivessem fisicamente presentes neste relatório descritivo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado por** ter a estrutura da fórmula (A):



(A)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

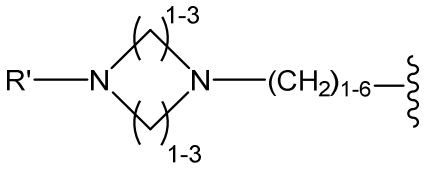
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

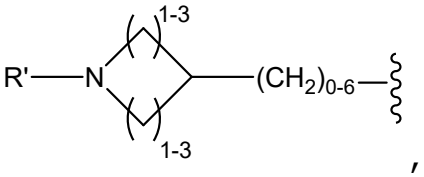
Za e Zb são independentemente selecionados a partir de um hidrogênio, -Cl, -Br, $-OR_1$ e $-R_N$, com a condição de que pelo menos um dentre Za ou Zb não seja um hidrogênio, em que:

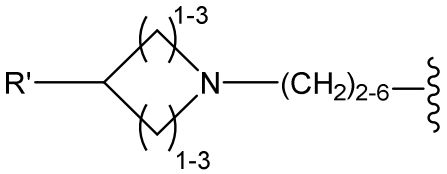
R_1 é selecionado a partir de um hidrogênio, R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, $-NO_2$, $-NO_3$, -O-NO, $-N_3$, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, $-O-N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*,

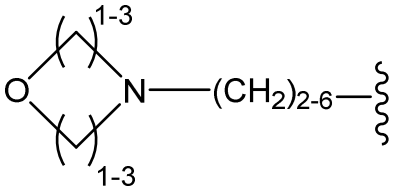
-CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*,-(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

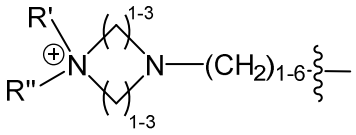
R_N é selecionado a partir de:

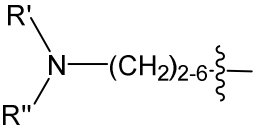


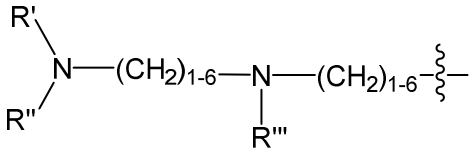
,


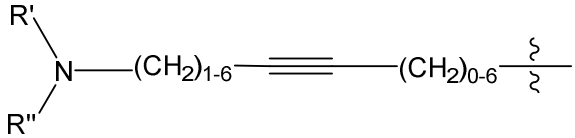
,


,


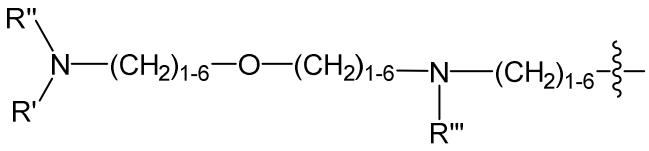
,


,


,


,


e



em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_6 alifático, e um grupo de proteção selecionado a partir de Fluorenilmetiloxicarbonila (F_{MOC}) e *terc*-Butiloxicarbonila (B_{OC}), ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, e -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

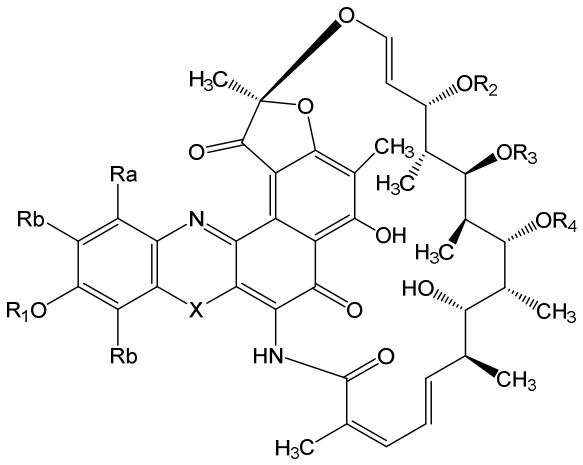
R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$,

$-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado

a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ter uma estrutura de acordo com a fórmula (I):



(I)

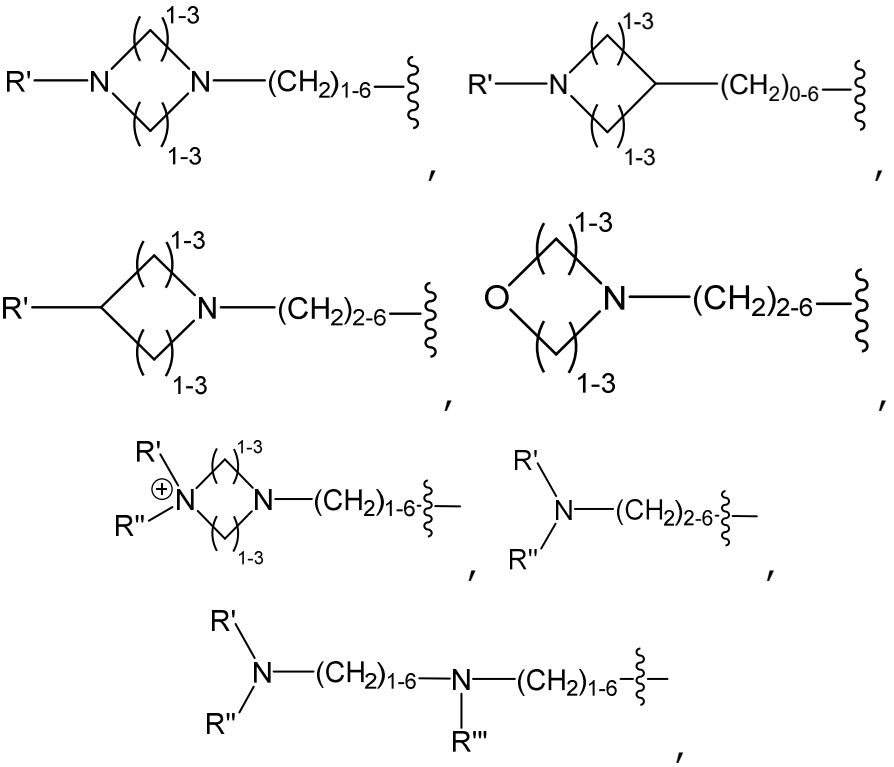
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

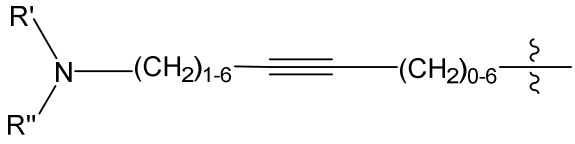
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_1 é selecionado a partir de R_N, um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3,

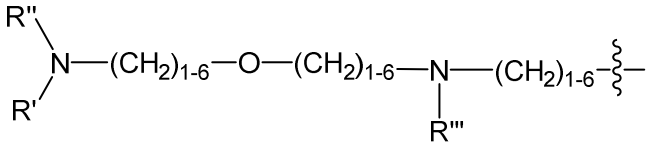
-O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$,
-N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*,
-O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$,
-(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO,
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*,
-S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

R_N é selecionado a partir de:





e



; em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático ou -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

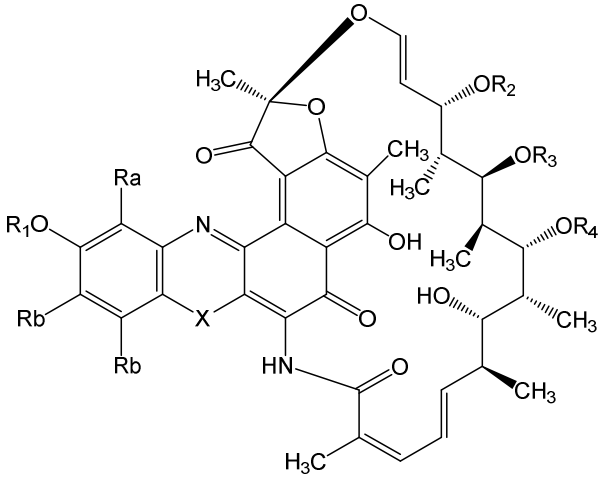
R_a é selecionado a partir de hidrogênio, F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, $-SO_2R^*$, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -

OH, -OR*; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ter uma estrutura de acordo com a fórmula (I')



(I')

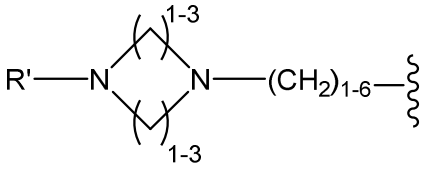
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

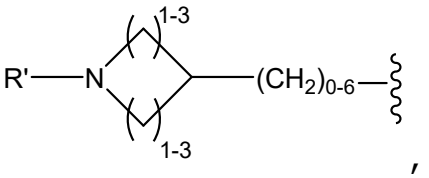
R_1 é selecionado a partir de R_N, um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que

R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, $-NO_2$, $-NO_3$, -O-NO, $-N_3$, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, $-N(R^*)$-OH, $-O-N(R^*)_2$, $-N(R^*)-O-R^*$, -CN, -NC, $-(C=O)-R^*$, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, $-(C=O)-S-R^*$, $-O-(C=O)-H$, $-O-(C=O)-R^*$, $-S-(C=O)-R^*$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-N(R^*)_2$, $-(C=O)-NHNH_2$, $-O-(C=O)-NHNH_2$, $-(C=S)-NH_2$, $-(C=S)-N(R^*)_2$, $-N(R^*)-CHO$, $-N(R^*)-(C=O)-R^*$, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, $-SO_2R^*$, $-SO_2-N(R^*)_2$, $-S(=O)-OR^*$, $-S(=O)-R^*$, $-Si(R^*)_3$, $-CF_3$, $-O-CF_3$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;

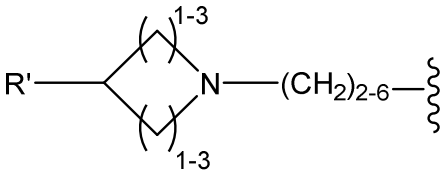
R_N é selecionado a partir de:



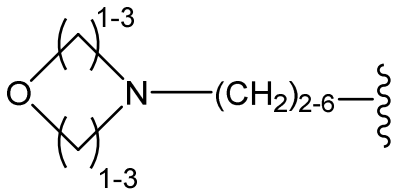
,



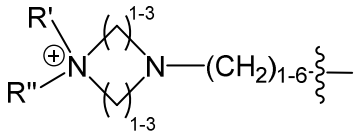
,



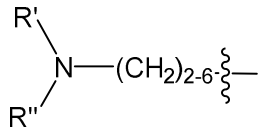
,



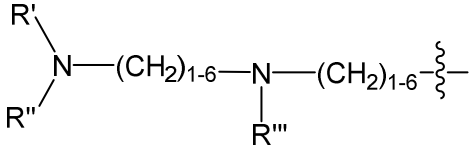
,



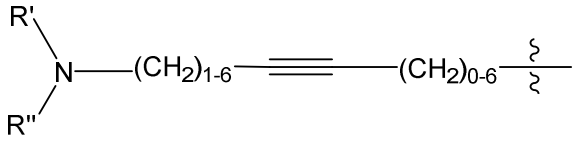
,



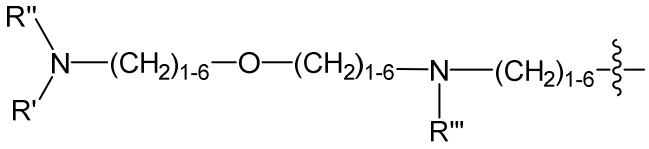
,



,



e



em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático ou -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

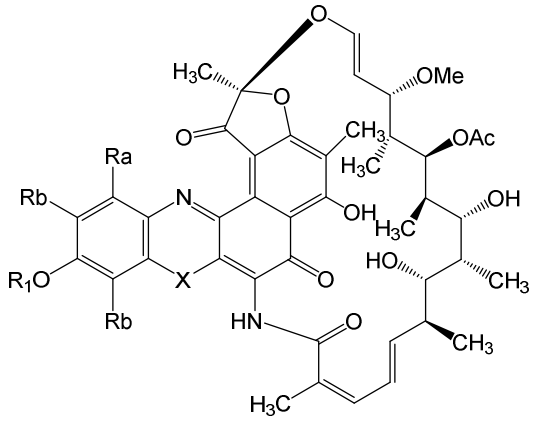
R_a é selecionado a partir de hidrogênio, F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, SO_2R^*, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -

OH, -OR*; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado por** ter a estrutura da fórmula (II):



(II)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

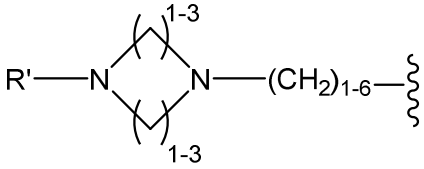
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

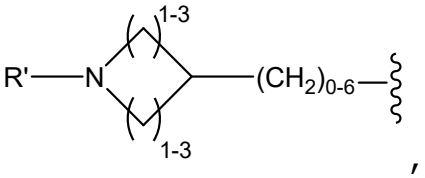
R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -Cl e -OR*;

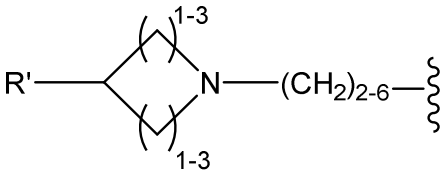
R_1 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -

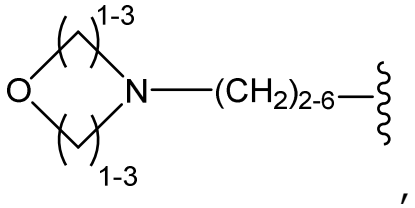
F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, $-NO_2$, $-NO_3$,
-O-NO, $-N_3$, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, $-O-N(R^*)_2$,
-N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$,
-(C=O)-S-R*,
-O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$,
-(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$,
-N(R*)-CHO,
-N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, $-SO_2R^*$, $-SO_2-N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*,
-S(=O)-R*, $-Si(R^*)_3$, $-CF_3$, $-O-CF_3$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila;

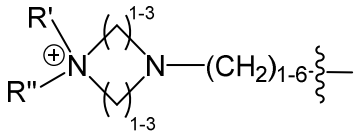
R_N é selecionado a partir de:

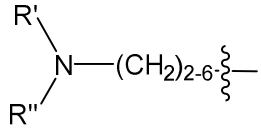


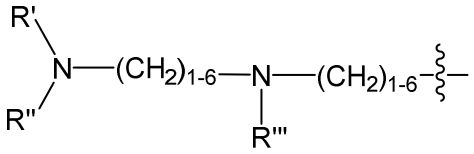
,


,


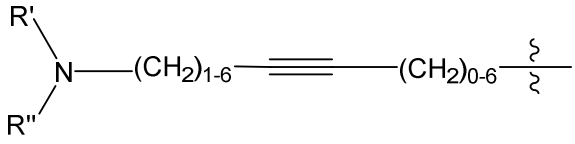
,


,


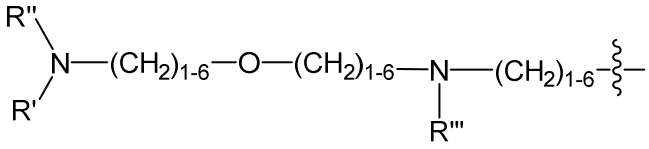
,


,


,



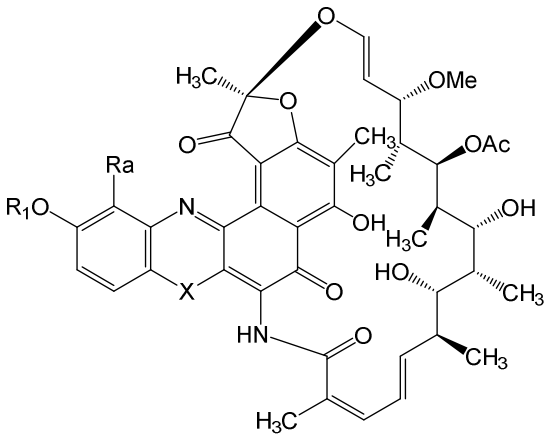
e



; em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 3, **caracterizado por** ter uma estrutura de acordo com a fórmula (II’):



(II')

em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -Cl e -OR*;

R_1 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, $-NO_2$, $-NO_3$,

-O-NO, $-N_3$, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, $-O-N(R^*)_2$,

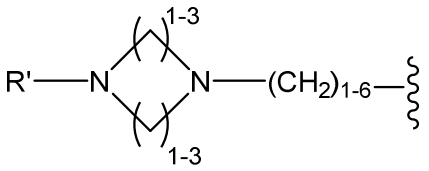
-N(R*)-O-R*, -CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -(C=O)-S-R*,

-O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, $-(C=O)-NH_2$,

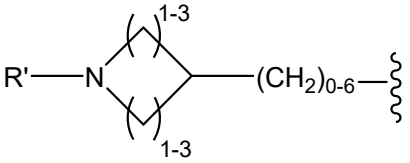
$-(C=O)-N(R^*)_2$, $-(C=O)-NHNH_2$, $-O-(C=O)-NHNH_2$, $-(C=S)-NH_2$, $-(C=S)-N(R^*)_2$,

-N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, $-SO_2R^*$, $-SO_2-N(R^*)_2$,

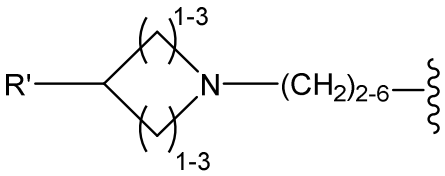
-S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -Si(R*)$_3$, -CF$_3$, -O-CF$_3$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila; R_N é selecionado a partir de:



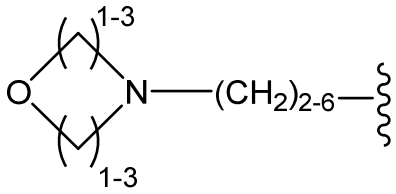
,



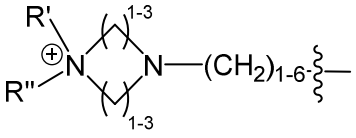
,



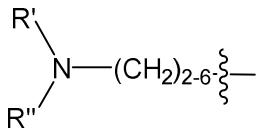
,



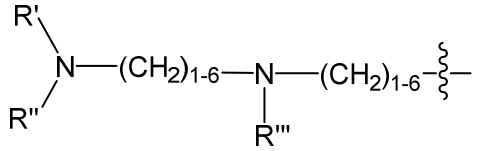
,



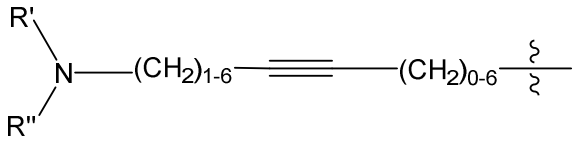
,



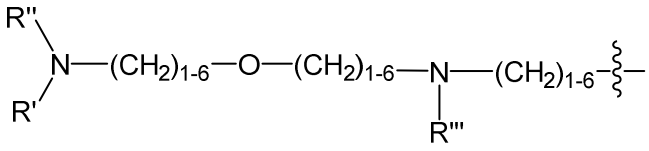
,



,



e

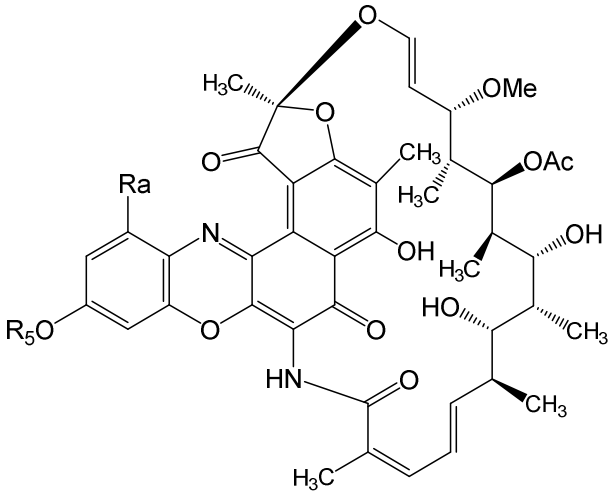


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, **caracterizado por** ter uma estrutura de acordo com a fórmula (III):



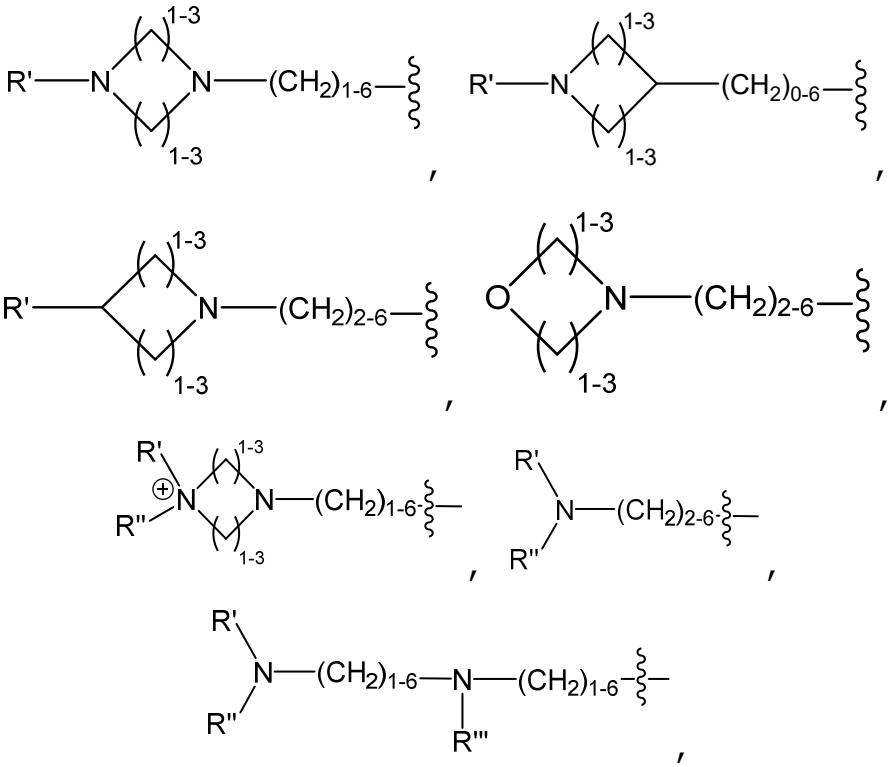
(III)

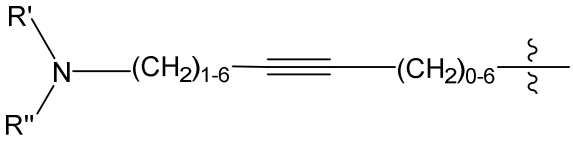
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

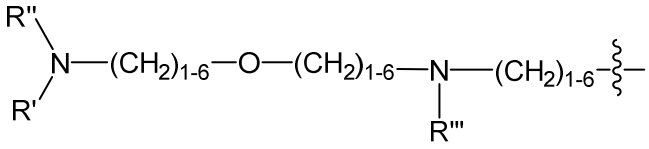
R_5 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir

de halogênio, O, N e S, e em que R_5 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NH_2, -NHR*,
-$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^* e combinações dos mesmos, com a condição de que R_5 não seja um grupo n-butila;
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos; e
R_N é selecionado a partir de:



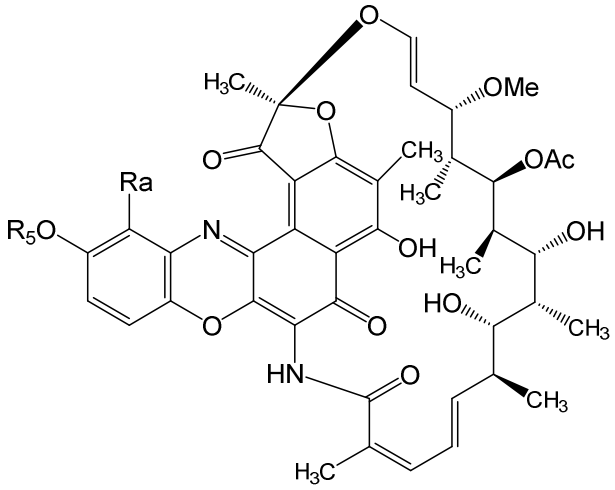


e



; em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 3 ou 5, **caracterizado por** ter uma estrutura de acordo com a fórmula (III'):



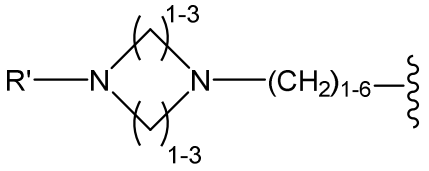
(III')

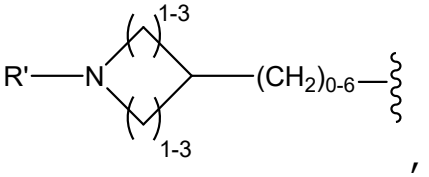
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

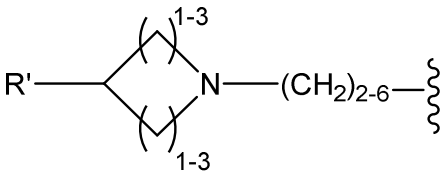
R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

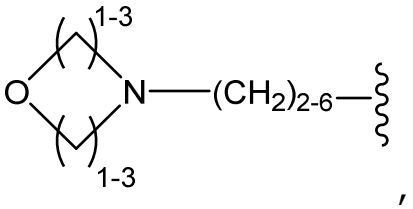
R_5 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto

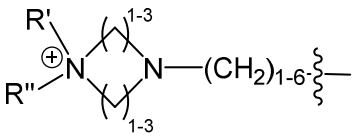
C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_5 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NH_2, -NHR*,
-$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^* e combinações dos mesmos, com a condição de que R_5 não seja um grupo n-butila;
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos; e
R_N é selecionado a partir de:

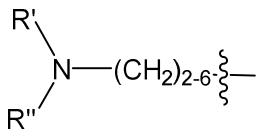


,


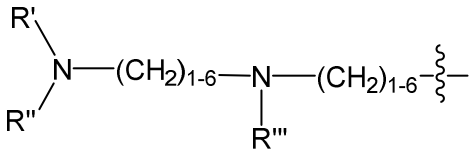
,


,


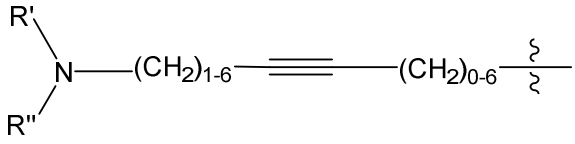
,


,


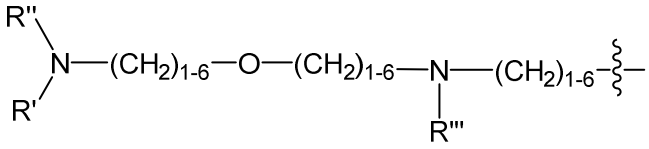
,



,

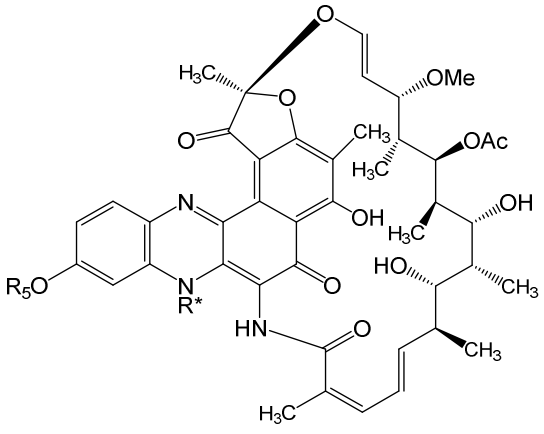


e



em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, **caracterizado por** ter uma estrutura de acordo com a fórmula (IV):



(IV)

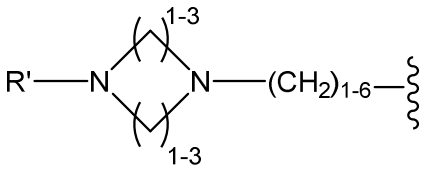
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

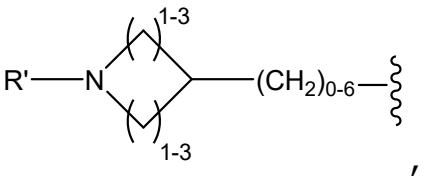
R_5 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um

hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_6-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_5 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e combinações dos mesmos;

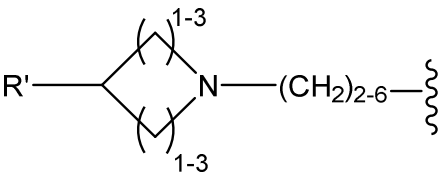
R_N é selecionado a partir de:



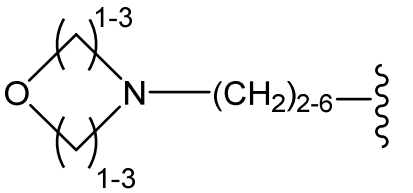
,



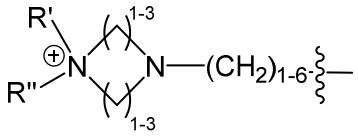
,



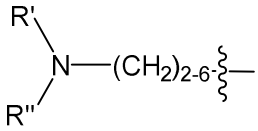
,



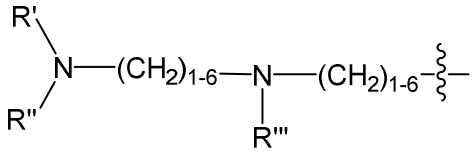
,



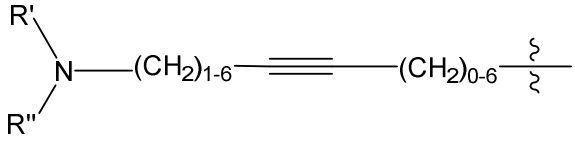
,



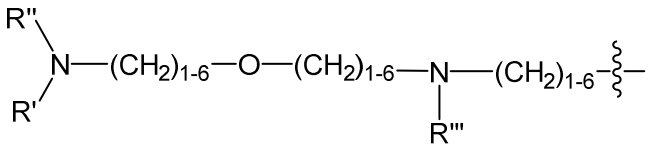
,



,



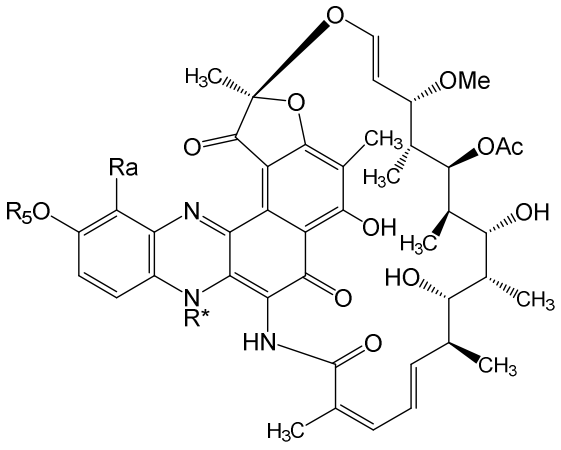
e



; em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

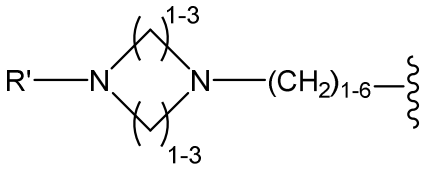
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

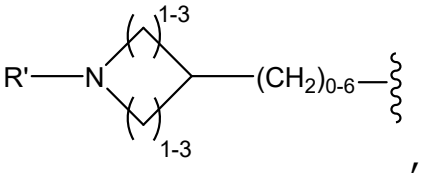
9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 3 ou 5, **caracterizado por** ter uma estrutura de acordo com a fórmula (IV’):

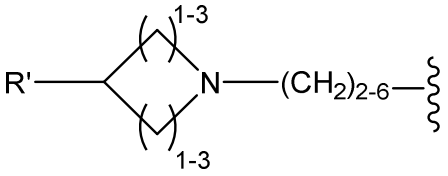


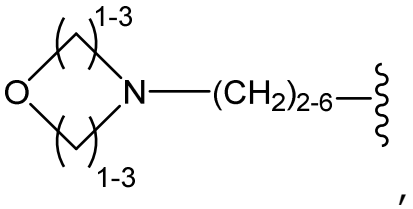
(IV’)

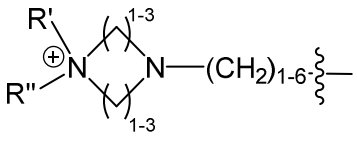
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:
R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;
R_5 é selecionado a partir de R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_6-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_5 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e combinações dos mesmos;
R_N é selecionado a partir de:

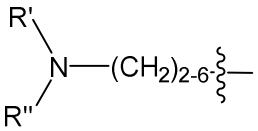


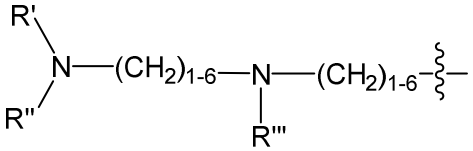
,


,


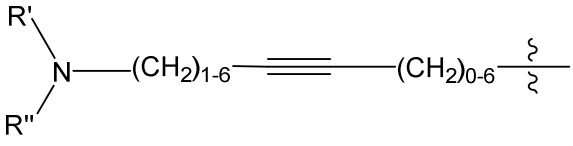
,


,


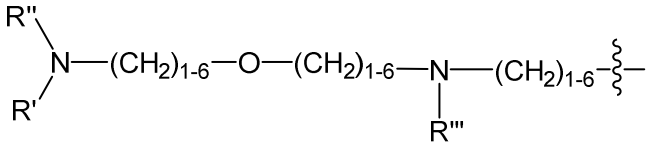
,


,


e



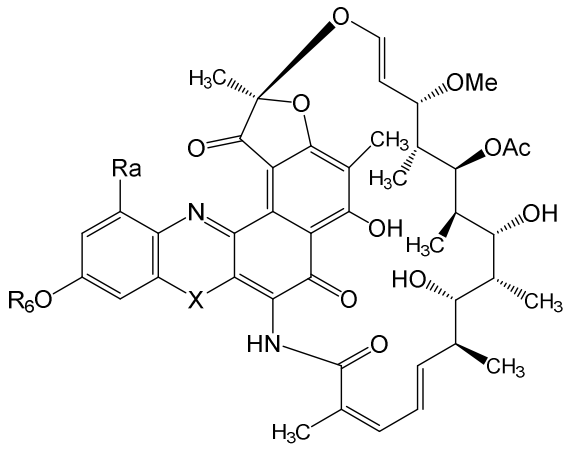
, e



; em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, **caracterizado por** ter uma estrutura de acordo com a fórmula (V):



(V)

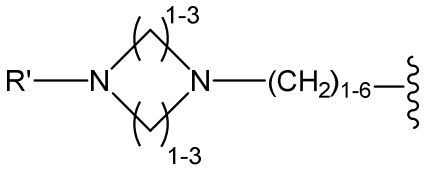
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

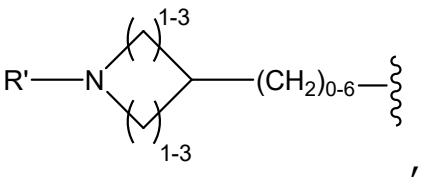
R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

R_6 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_6 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-(C=O)-R*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_6 não seja um grupo n-butila;

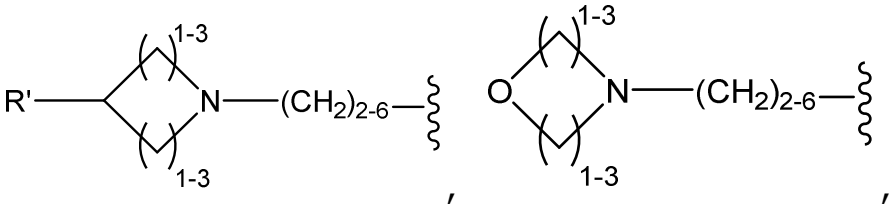
R_N é selecionado a partir de:

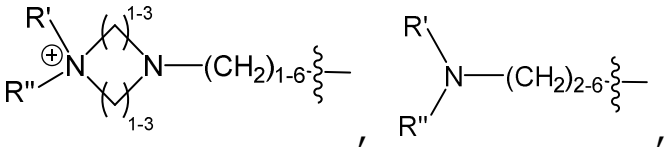


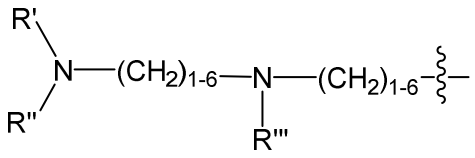
,

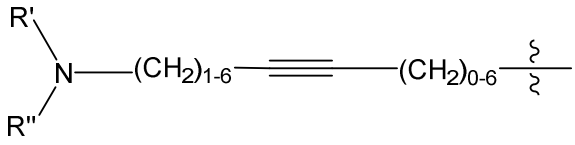


,

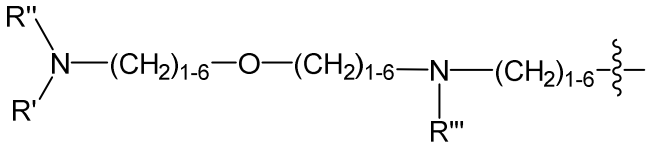








e

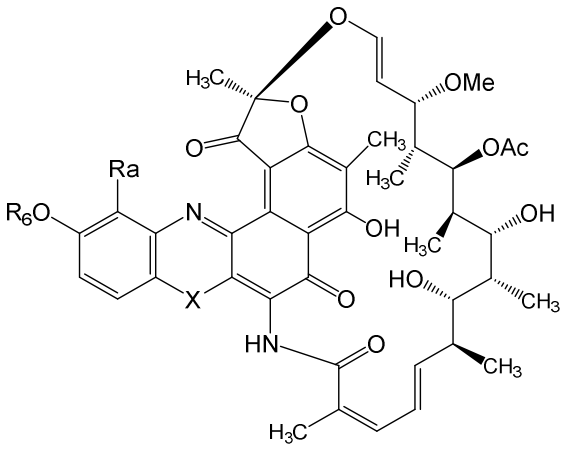


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende

ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 3 ou 5, **caracterizado por** ter uma estrutura de acordo com a fórmula (V'):



(V')

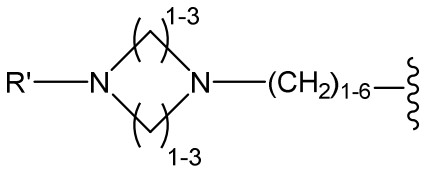
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

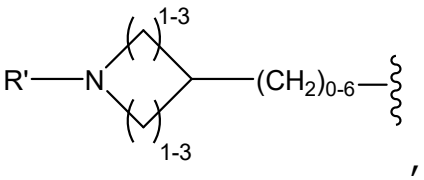
X é selecionado a partir de -O- e -NR*-;

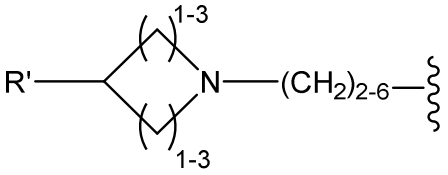
R_a é selecionado a partir de hidrogênio e -OR*;

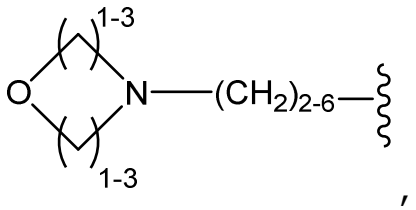
R_6 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_6 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, $-N(R^*)-(C=O)-R^*$, $-(C=O)-R^*$, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e combinações dos mesmos, com a condição de que R_6 não seja um grupo n-butila;

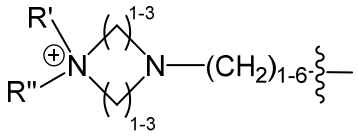
R_N é selecionado a partir de:

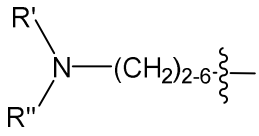


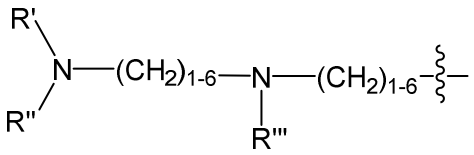
,


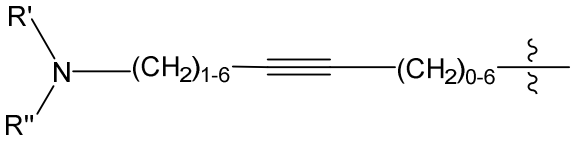
,


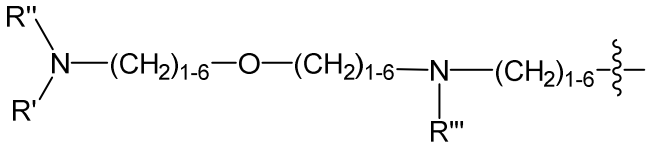
,


,


,


,


,


e


em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20}

alifático, um hidrocarboneto C_5-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, **caracterizado pelo** fato de que R_a é hidrogênio.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, **caracterizado pelo** fato de que R_a é -OH.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, **caracterizado pelo** fato de que X é -O-; R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_3 alifático; R_2 é um grupo metila; R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3); R_4 é hidrogênio, e R_a é um hidrogênio.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, **caracterizado pelo** fato de que X é -O-; R_1 é um grupo benzila; R_2 é um grupo metila; R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3); R_4 é hidrogênio, e R_a é um hidrogênio.

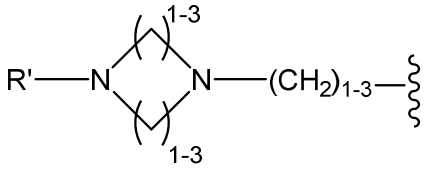
16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, **caracterizado pelo** fato de que X é -O-; R_1 é um hidrocarbonetos C_1-C_8 alifático que compreende 1-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S; R_2 é um grupo metila; R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3); R_4 é hidrogênio, e R_a é um hidrogênio.

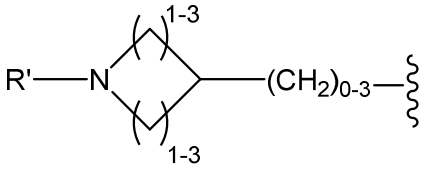
17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, **caracterizado pelo** fato de que X é -O-; R_1 é um hidrocarboneto C_1-C_8 alifático substituído com um ou mais dentre -NH_2; -NHR*; -N(R*)$_2$; R_2 é um grupo metila; R_3 é

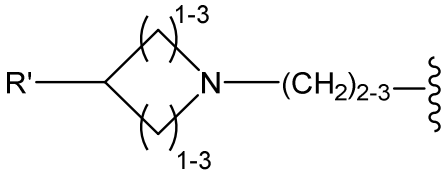
Ac (-(C=O)-CH_3); R_4 é hidrogênio, e R_a é um hidrogênio.

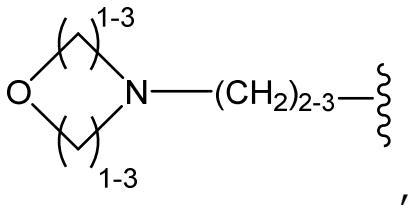
18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, **caracterizado pelo** fato de que X é -NCH_3-; R_1 é -OH; R_2 é um grupo metila; R_3 é Ac (-(C=O)-CH_3); R_4 é hidrogênio; e R_a é um hidrogênio.

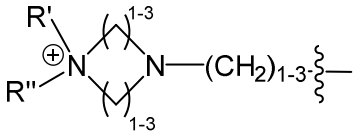
19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-18, **caracterizado pelo** fato que R_N é selecionado a partir de:

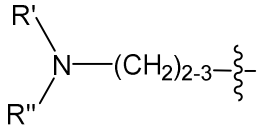


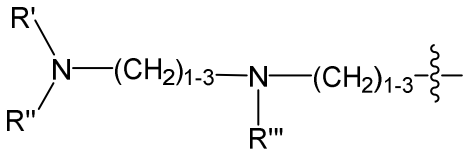
,


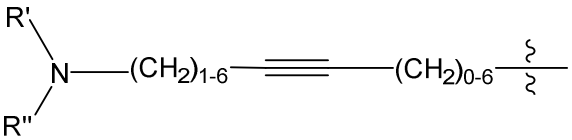
,


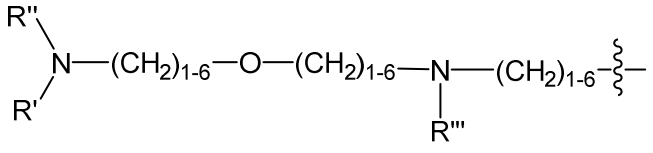
,


,


,


,


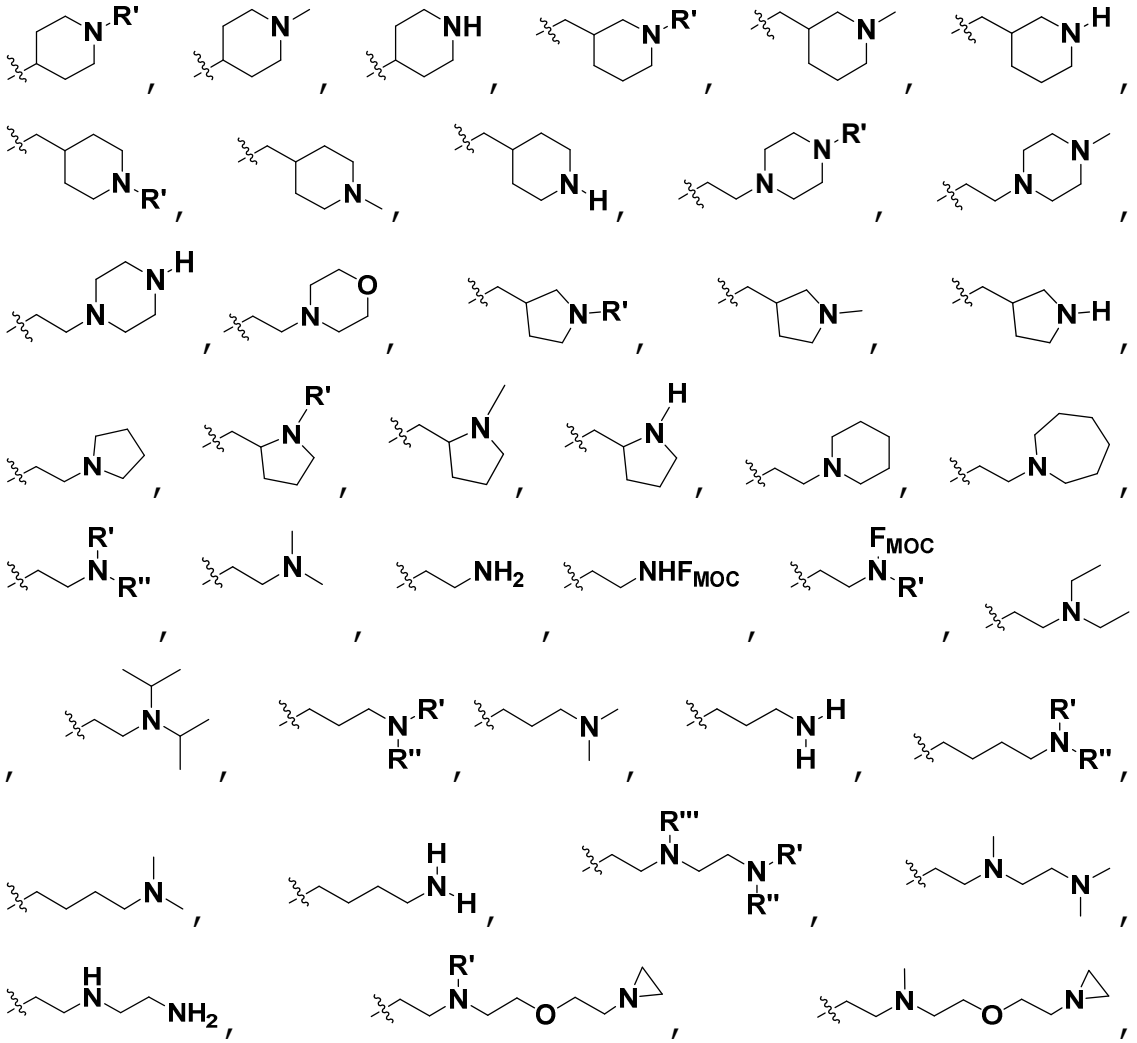
,


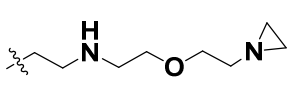
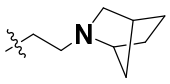
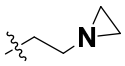
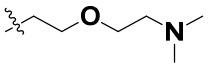
e


; em que o símbolo 〰

representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática.

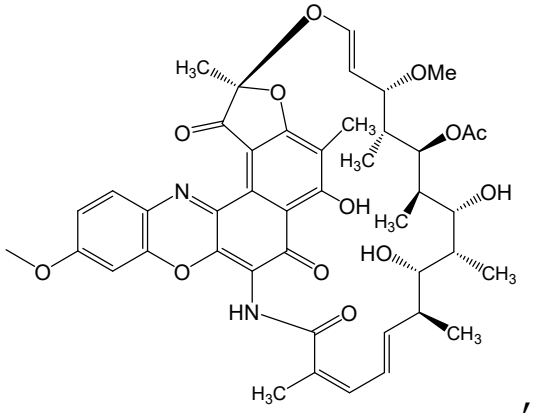
20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19, **caracterizado pelo** fato que R_N é selecionado a partir de:

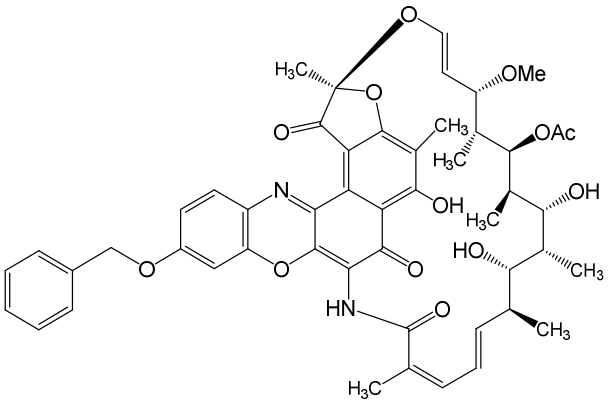


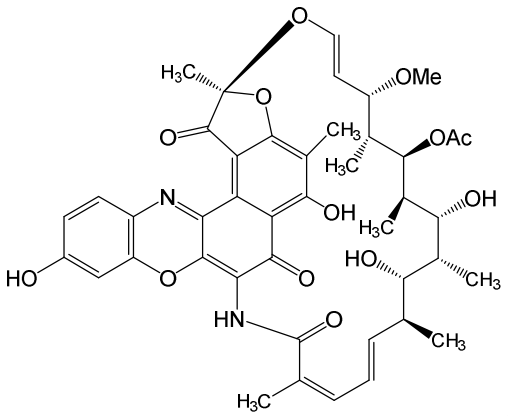
 ,  ,  e  ; em que R’ é hidrogênio, hidrocarboneto alifático ou um grupo de proteção, e em que o símbolo 〰 representa o ponto de união.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-20, **caracterizado pelo** fato de que R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_6 alifático, um hidrocarboneto C_6-C_7 alifático e combinações dos mesmos, que compreende opcionalmente 1-3 heteroátomos selecionados a partir de O, N e combinações dos mesmos.

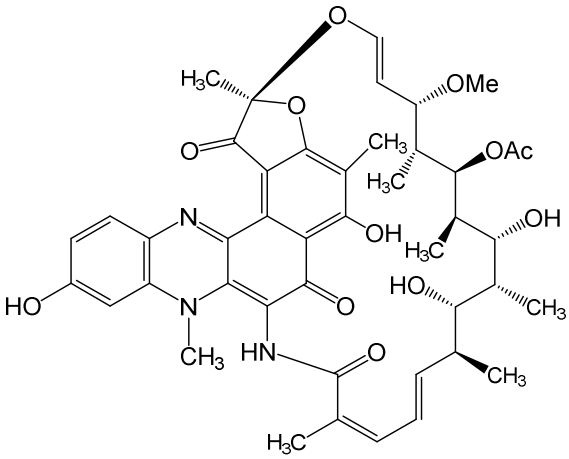
22. Composto **caracterizado por** ter a estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em:

 ,

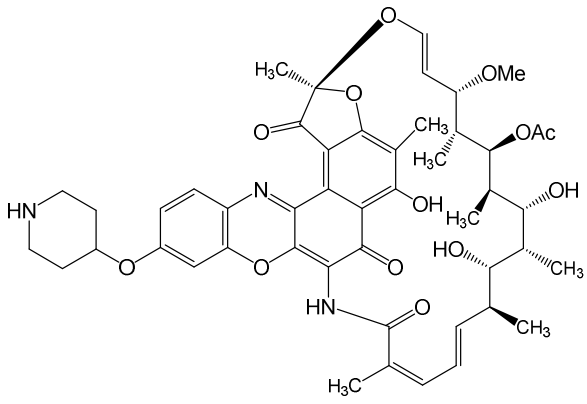
 ,



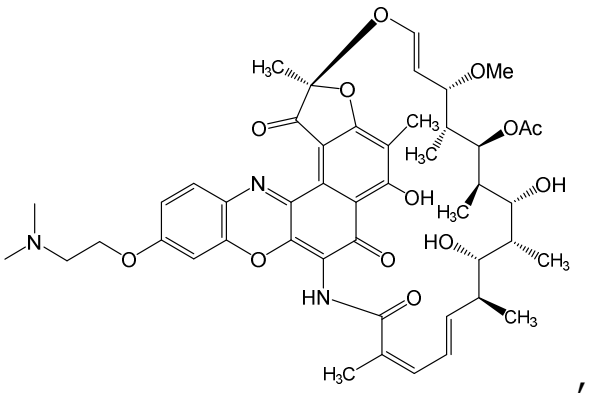
,



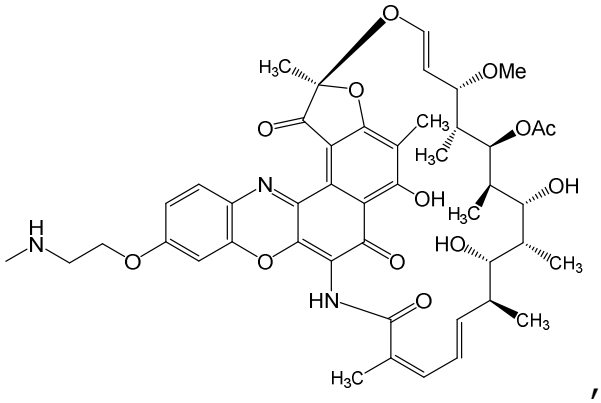
,



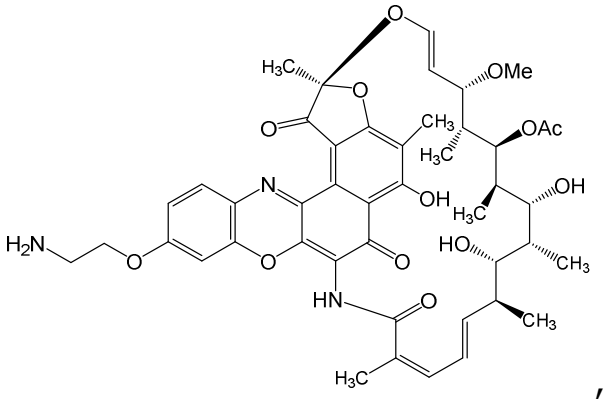
,



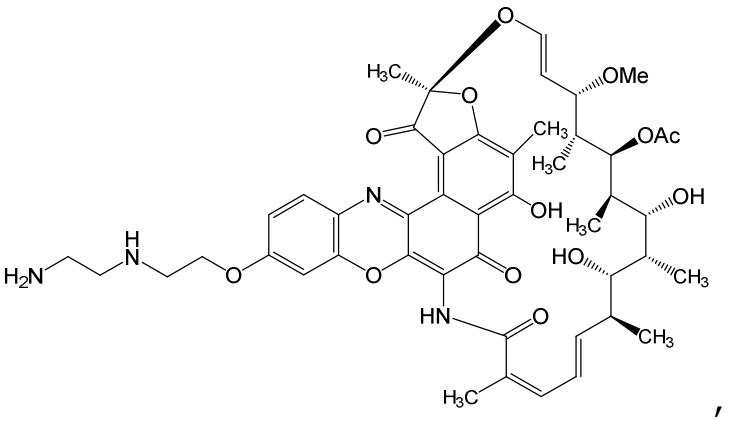
,



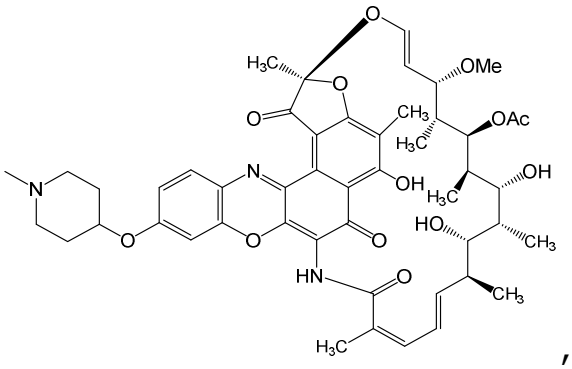
,



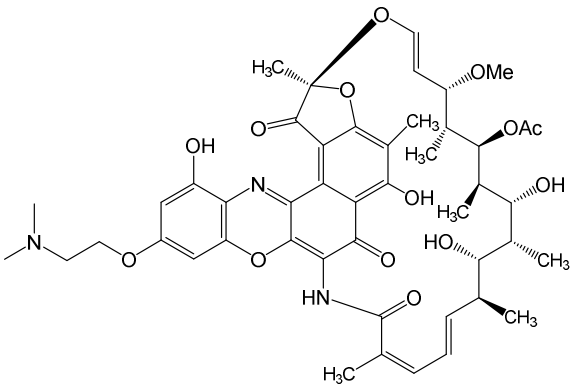
,



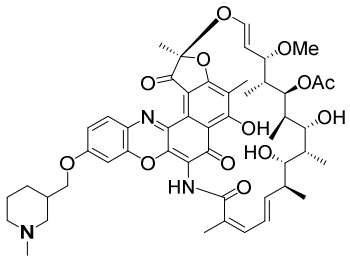
,



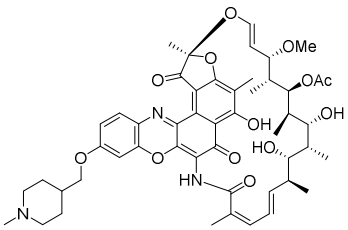
,



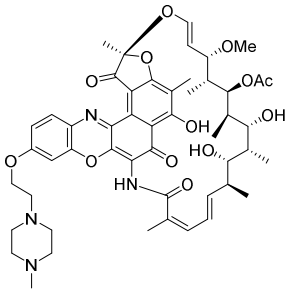
,



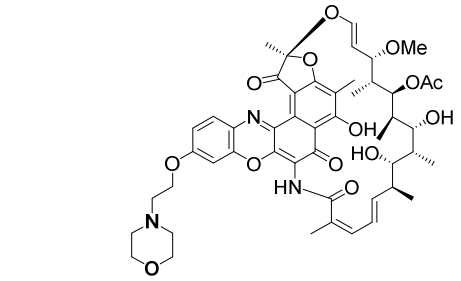
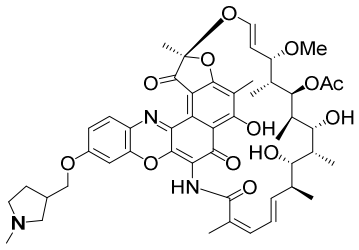
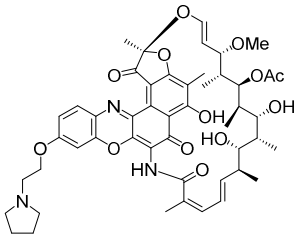
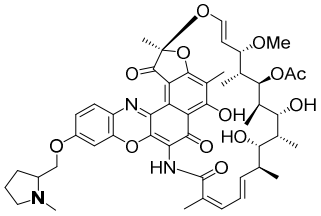
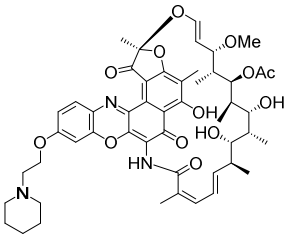
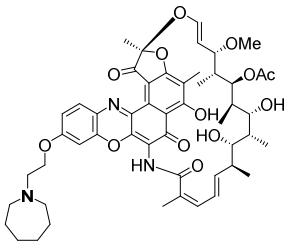
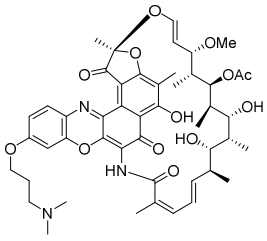
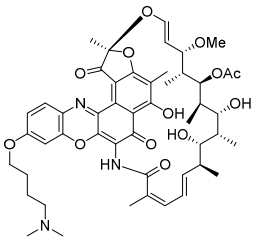
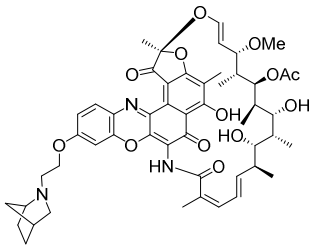
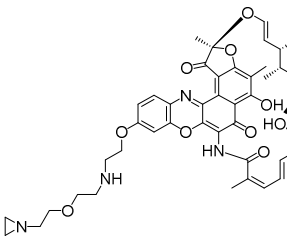
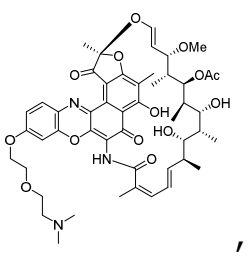
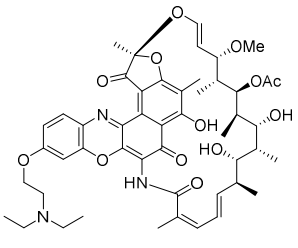
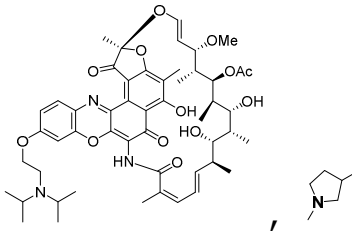
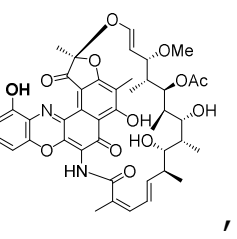
,

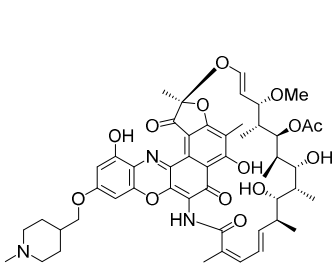
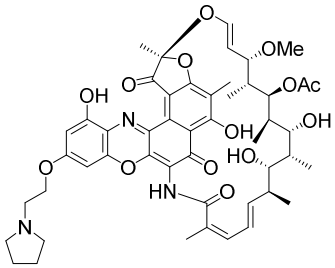
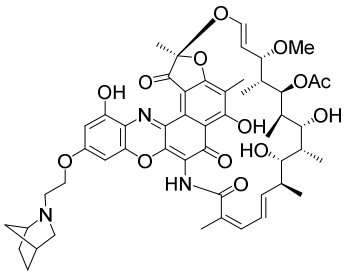
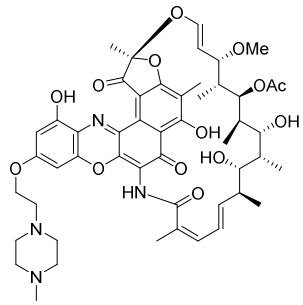
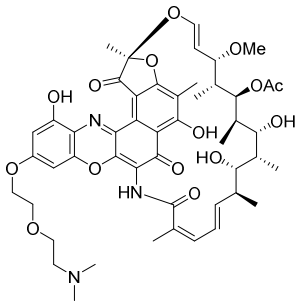
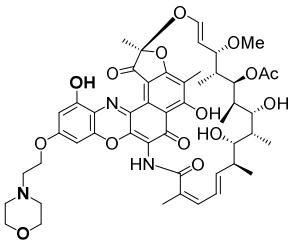
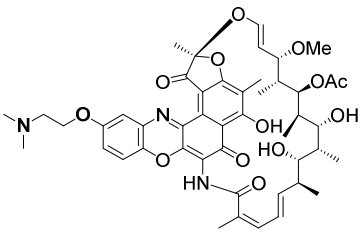
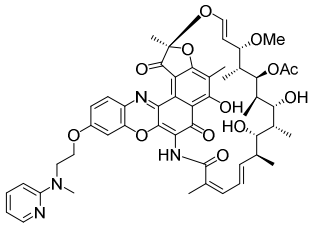
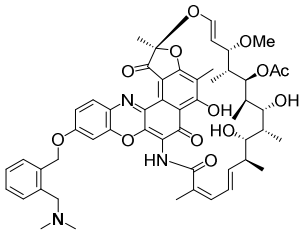
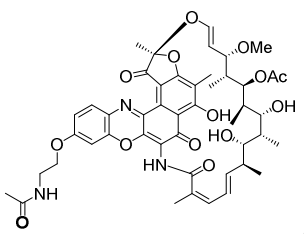
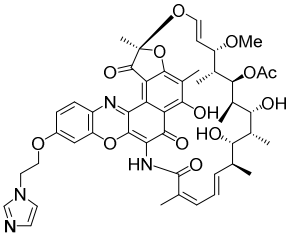


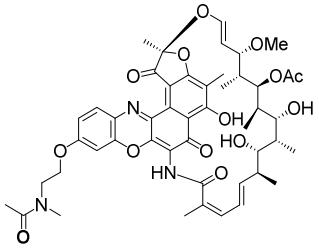
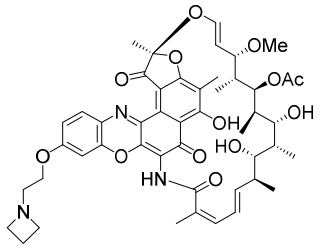
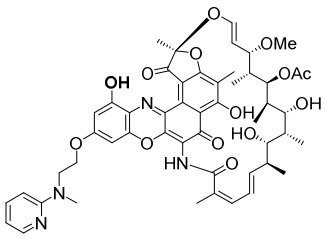
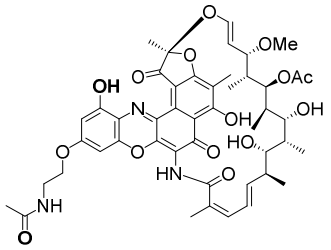
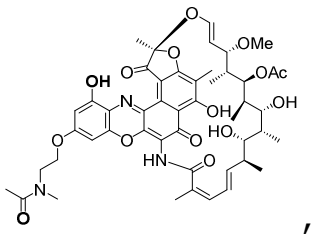
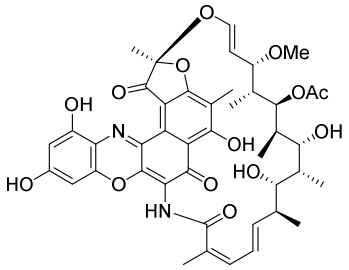
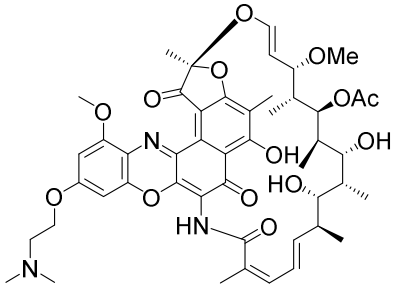
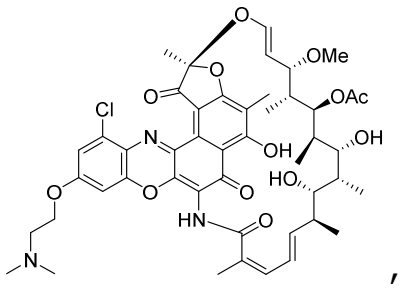
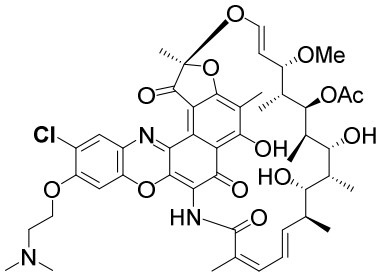
,

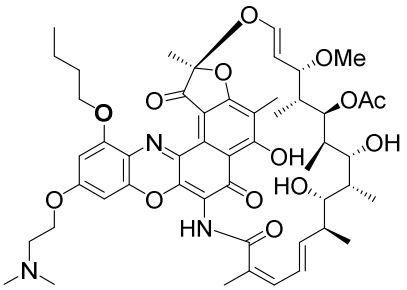
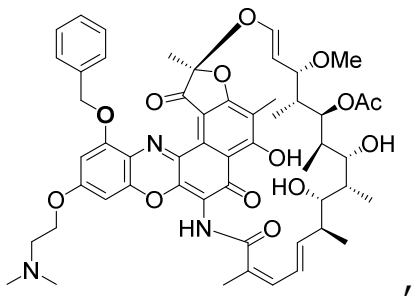


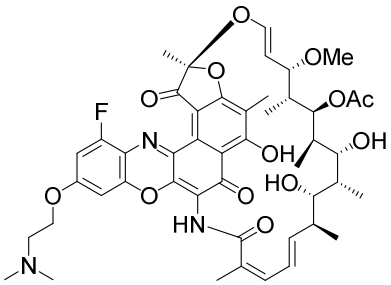
,

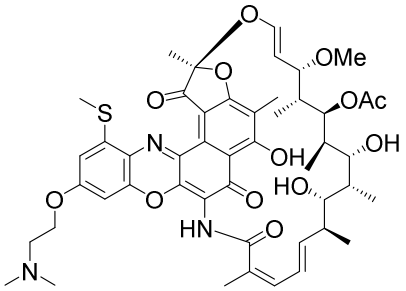
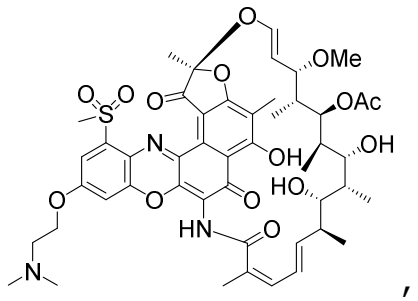















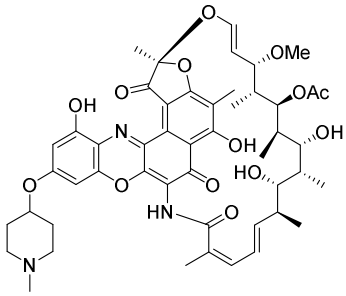

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

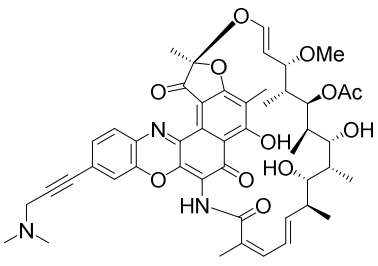
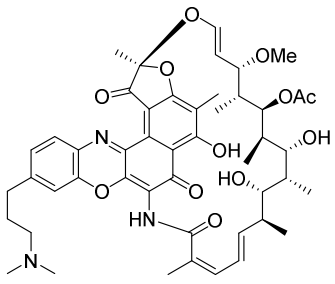

,

,

,

,

,

,

,

,

,



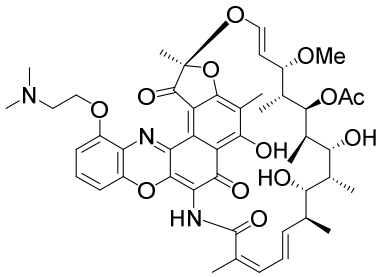






e


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

23. Composto **caracterizado por** ter a estrutura

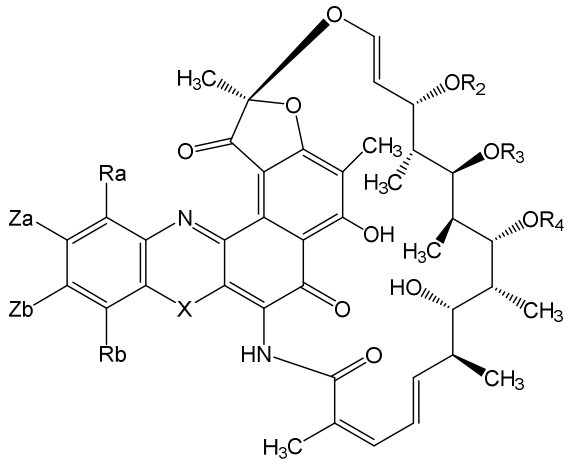


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

24. Composição farmacêutica **caracterizada por** compreender o composto conforme definido em qualquer das reivindicações 1-23, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e um carreador farmaceuticamente aceitável.

25. Forma de dosagem farmacêutica **caracterizada por** compreender o composto conforme definido em qualquer das reivindicações 1-23, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma ou uma composição farmacêutica conforme definida na reivindicação 24.

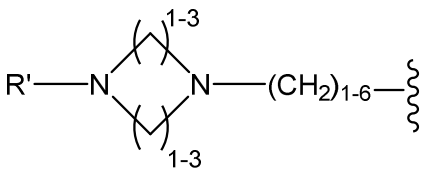
26. Método de prevenção ou inibição de crescimento de uma bactéria **caracterizado por** compreender administrar uma quantidade eficaz de um composto que tem a estrutura da fórmula (A):

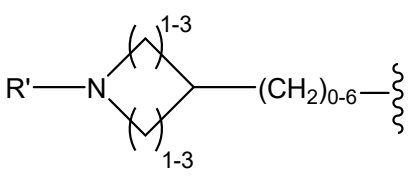


(A)

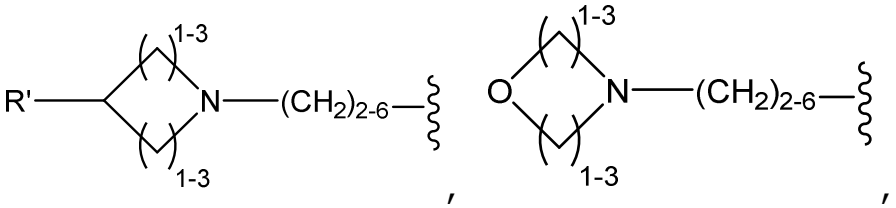
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;
Za e Zb são independentemente selecionados a partir de um hidrogênio, -Cl, -Br, -OR_1 e -R_N, com a condição de que pelo menos um dentre Za ou Zb não seja um hidrogênio, em que:
R_1 é selecionado a partir de um hidrogênio, R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3,
-O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*,
-CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*,-(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$,
-(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO,
-SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é -O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;
R_N é selecionado a partir de:



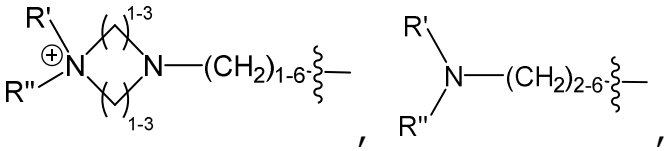
,


,



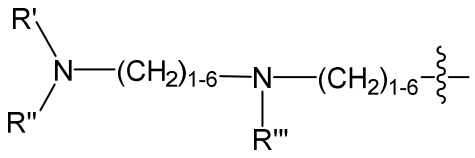
,

,

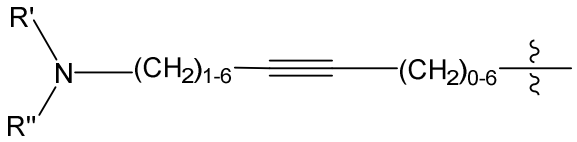


,

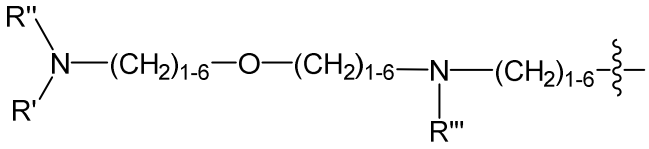
,



,



e



; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_6 alifático, e um grupo de proteção selecionado a partir de Fluorenilmetiloxicarbonila (F_{MOC}) e *terc*-Butiloxicarbonila (B_{OC}), ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, e -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br,

-I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, SO_2R^*, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

27. Método de prevenção ou inibição de crescimento de uma bactéria **caracterizado por** compreender administrar uma quantidade eficaz de um composto que tem a estrutura conforme definida em qualquer das reivindicações 1-23.

28. Método, de acordo com a reivindicação 26 ou 27, **caracterizado pelo** fato de que a bactéria é uma bactéria Gram positiva.

29. Método, de acordo com a reivindicação 26 ou 27, **caracterizado pelo** fato de que a bactéria é uma bactéria

resistente à penicilina.

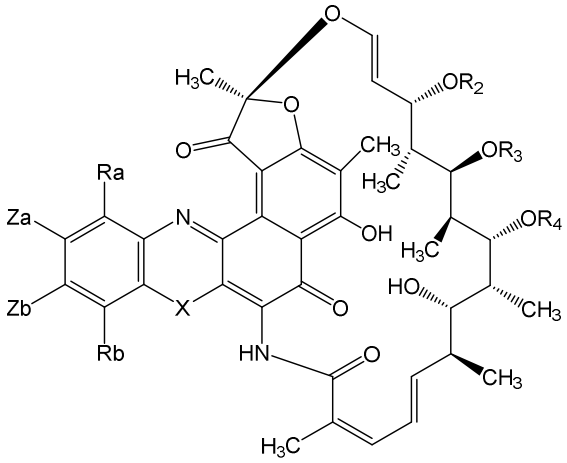
30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 ou 27, **caracterizado pelo** fato de que a bactéria é *Staphylococcus aureus*.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 26-30, **caracterizado pelo** fato de que a bactéria é *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 26-30, **caracterizado pelo** fato de que a bactéria é *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA).

33. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 26-30, **caracterizado pelo** fato de que a bactéria é *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina (MSSA).

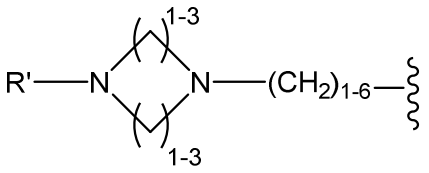
34. Método de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade de tal tratamento **caracterizado por** compreender administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto que tem a estrutura da fórmula (A):

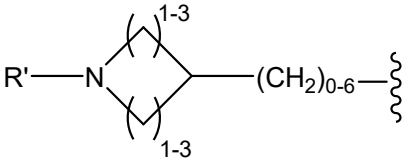


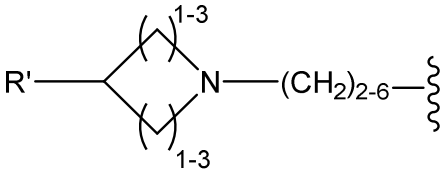
(A)

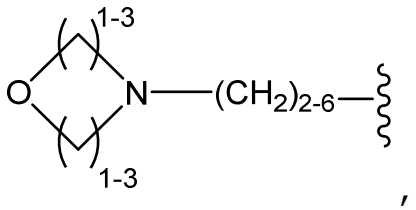
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

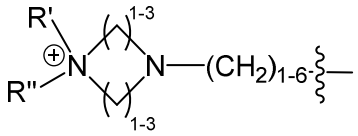
X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;
Za e Zb são independentemente selecionados a partir de um hidrogênio, -Cl, -Br, -OR_1 e -R_N, com a condição de que pelo menos um dentre Za ou Zb não é um hidrogênio em que:
R_1 é selecionado a partir de um hidrogênio, R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, -NO_2, -NO_3,
-O-NO, -N_3, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, -O-$N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*,
-CN, -NC, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*,-(C=O)-NH_2, -(C=O)-$N(R^*)_2$, -(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$,
-(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO,
-SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos, com a condição de que R_1 não seja um grupo n-butila, e quando X é
-O- e Ra é hidrogênio, R_1 não é hidrogênio;
R_N é selecionado a partir de:

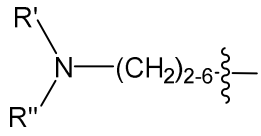


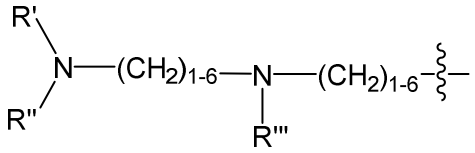
,


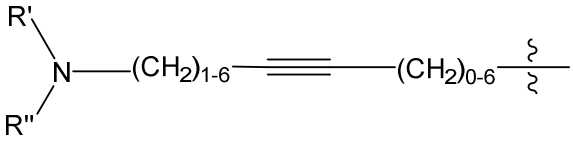
,


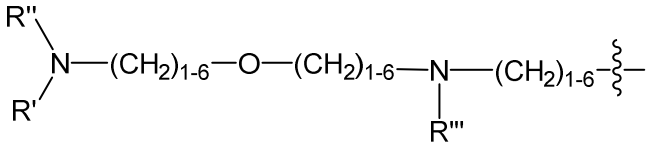
,


,


,


,


,


e


; em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; R_2, R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, e -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8

heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -SR*, SO_2R^*, e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

R_b é selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$ e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-3 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O e S, e em que R_b é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos.

35. Método de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade de tal tratamento **caracterizado por** compreender administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto que tem a estrutura conforme definida em qualquer das reivindicações 1-23.

36. Método, de acordo com a reivindicação 34 ou 35,

caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana Gram positiva.

37. Método, de acordo com a reivindicação 34 ou 35, **caracterizado pelo** fato de que a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana resistente à penicilina.

38. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-37, **caracterizado pelo** fato de que a infecção bacteriana é uma infecção por *Staphylococcus aureus*.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-38, **caracterizado pelo** fato de que a infecção bacteriana é uma infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

40. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-38, **caracterizado pelo** fato de que a infecção bacteriana é uma infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA).

41. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-38, **caracterizado pelo** fato de que a infecção bacteriana é uma infecção por *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina (MSSA).

42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-38, **caracterizado pelo** fato de que a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana intracelular.

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-42, **caracterizado pelo** fato de que o indivíduo é um ser humano.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-43, **caracterizado por** compreender ainda administrar um segundo agente terapêutico.

45. Método, de acordo com a reivindicação 44, **caracterizado pelo** fato de que o segundo agente terapêutico é um segundo antibiótico.

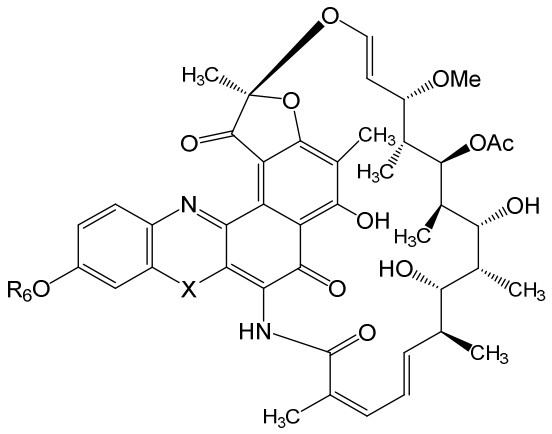
46. Método, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado pelo** fato de que o segundo antibiótico é eficaz contra *Staphylococcus aureus*.

47. Método, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado pelo** fato de que o segundo antibiótico é selecionado a partir de um aminoglicosídeo, uma beta-lactama, um macrolídeo, um peptídeo cíclico, uma tetraciclina, uma fluoroquinolina, uma fluoroquinolona e uma oxazolidinona.

48. Método, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado pelo** fato de que o segundo antibiótico é selecionado a partir de clindamicina, novobiocina, retapamulina, daptomicina, sitafloxacina, teicoplanina, triclosano, naptfridona, radezolida, doxorrubicina, ampicilina, vancomicina, imipenem, doripenem, gemcitabina, dalbavancina e azitromicina.

49. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-48, **caracterizado pelo** fato de que o composto é administrado ao indivíduo oral, tópica, intranasal, intravenosa, intramuscular ou subcutaneamente.

50. Método **caracterizado por** ser de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (V):

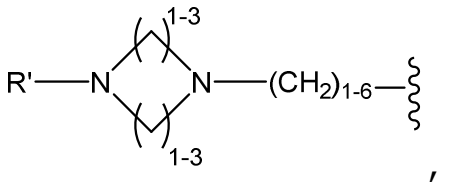


(V),

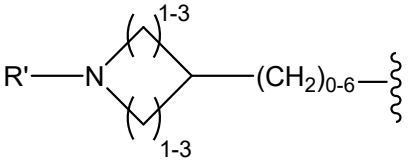
em que X é selecionado a partir de -O- e NR*-;

R_6 é selecionado a partir de um hidrogênio, R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos,

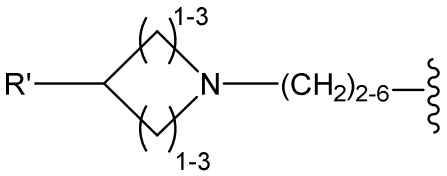
R_N é selecionado a partir de:



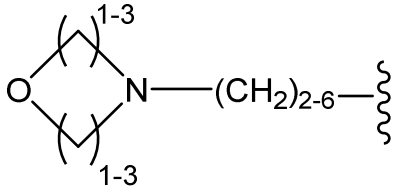
,



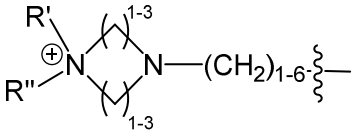
,



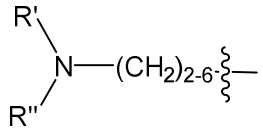
,



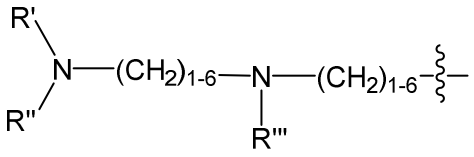
,



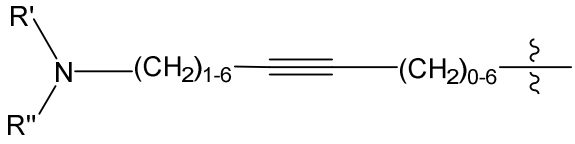
,



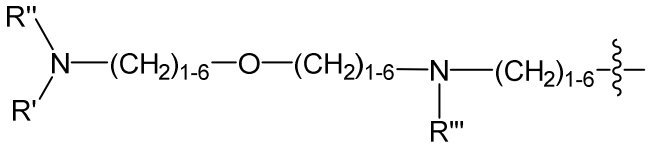
,



,



e

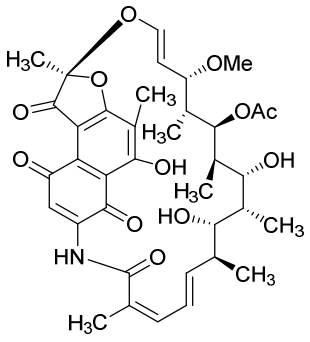


; em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

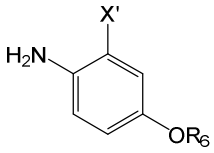
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos,

que compreende as etapas de:

(a) entrar em contato com Rifamicina S que tem a estrutura:



com um composto que tem a estrutura da fórmula (VI):

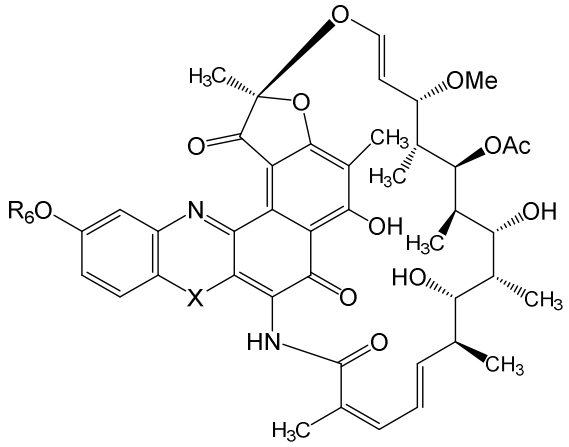


(VI),

em que X’ é selecionado a partir de -OH e -NHR*, e

(b) tratar o produto da etapa (a) com um agente oxidante.

51. Método **caracterizado por** ser de fabricação de um composto que tem a estrutura (V’):



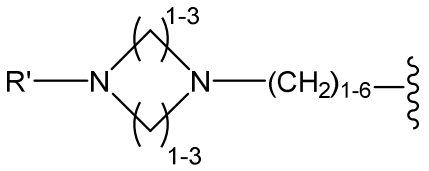
(V’),

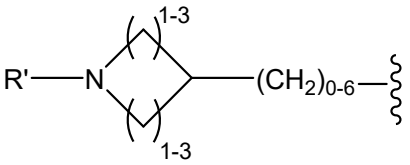
em que X é selecionado a partir de -O- e NR*-;

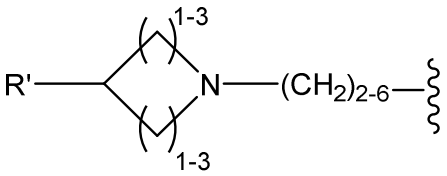
R_6 é selecionado a partir de um R_N, hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um

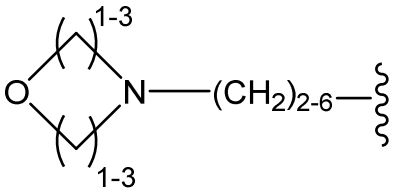
hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos,

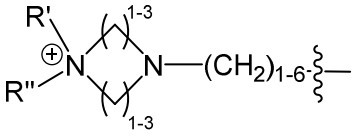
R_N é selecionado a partir de:

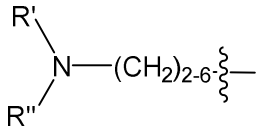


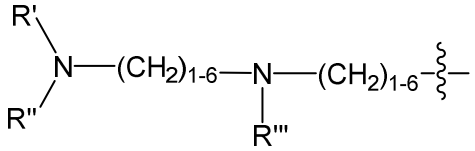
,


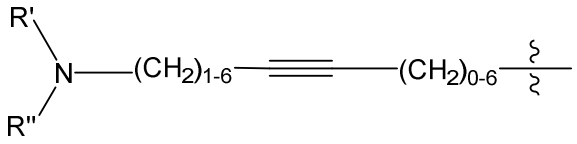
,


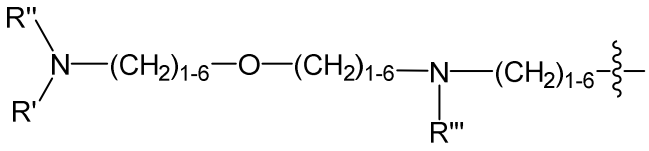
,


,


,


,


,


e


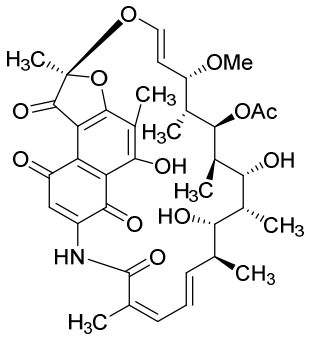
; em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e B_{OC}, ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

e

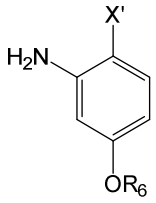
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos,

que compreende as etapas de:

(a) entrar em contato com Rifamicina S que tem a estrutura:



com um composto que tem a estrutura da fórmula (VI’):

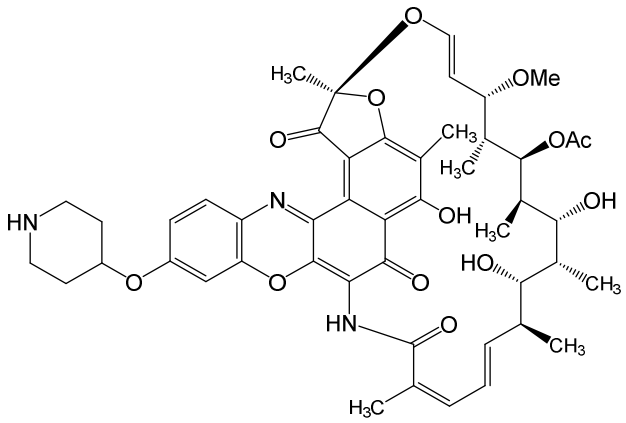


(VI’),

em que X’ é selecionado a partir de -OH e -NHR*, e

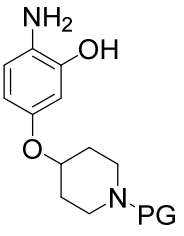
(b) tratar o produto da etapa (a) com um agente oxidante.

52. Método **caracterizado por** ser de fabricação de um composto que tem a estrutura:



que compreende as etapas de:

(a) colocar Rifamicina S em contato com um composto que tem a estrutura da fórmula (VII):



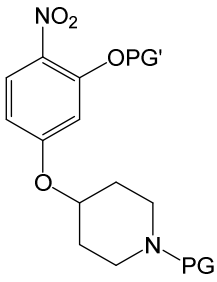
(VII),

em que PG é um grupo de proteção;

(b) tratar o produto da etapa (a) com um agente oxidante, e

(c) remover o grupo de proteção PG.

53. Método, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizado pelo** fato de que o composto da fórmula (VII) é preparado removendo-se o grupo de proteção PG’ de um composto da fórmula (VIII):

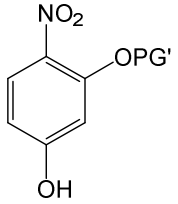


(VIII),

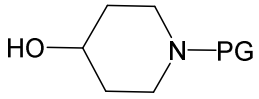
em que os grupos de proteção PG e PG’ podem ser iguais ou

diferentes entre si.

54. Método, de acordo com a reivindicação 53, **caracterizado pelo** fato que o composto da fórmula (VIII) é preparado colocando um composto da fórmula (IX) em contato:



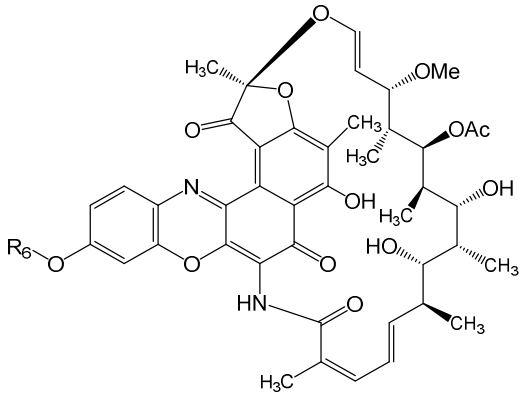
(IX) com um composto da fórmula (X):



(X),

em que os grupos de proteção PG e PG’ podem ser iguais ou diferentes entre si.

55. Método **caracterizado por** ser de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XI):

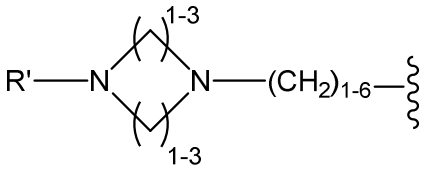


(XI)

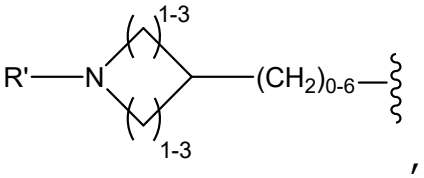
em que R_6 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos e em que R_6 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -

F; -Cl; -Br; -I; -OH, -OR*; -NO; -NO_2; -NO_3; -O-NO; -N_3; -NH_2; -NHR*; -$N(R^*)_2$; -$N(R^*)_3^+$; -N(R*)-OH; -O-$N(R^*)_2$; -N(R*)-O-R*; -CN; -NC; -(C=O)-R*; -CHO; -CO_2H; -CO_2R^*; -(C=O)-S-R*; -O-(C=O)-H; -O-(C=O)-R*; -S-(C=O)-R*; -(C=O)-NH_2; -(C=O)-$N(R^*)_2$; -(C=O)-$NHNH_2$; -O-(C=O)-$NHNH_2$; -(C=S)-NH_2; -(C=S)-$N(R^*)_2$; -N(R*)-CHO; -N(R*)-(C=O)-R*; -SCN; -NCS; -NSO; -SSR*; -SO_2R^*; -SO_2-$N(R^*)_2$; -S(=O)-OR*; -S(=O)-R*; -$Si(R^*)_3$; -CF_3; -O-CF_3 e combinações dos mesmos,

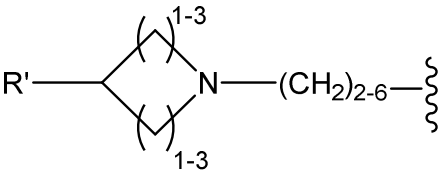
R_N é selecionado a partir de:



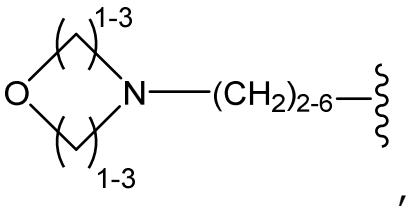
,



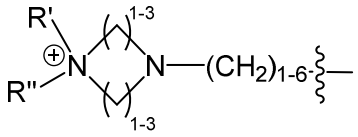
,



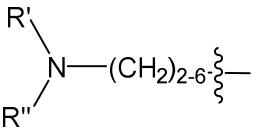
,



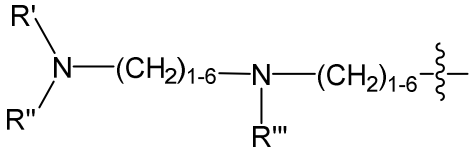
,



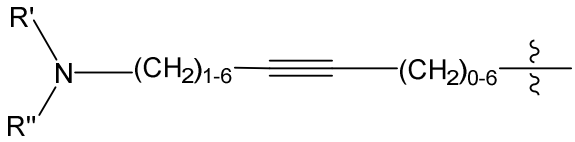
,



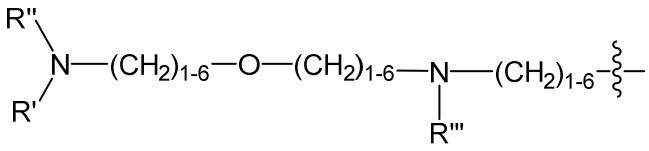
,



,

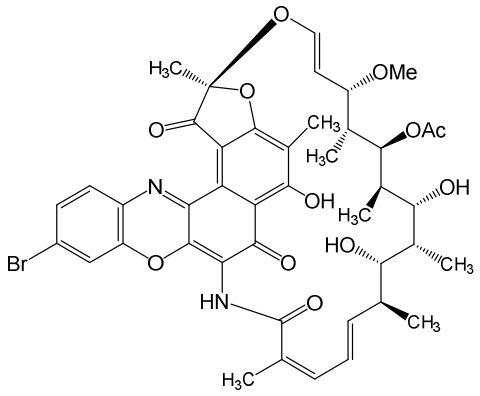


e



em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos, que compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII) em contato com:

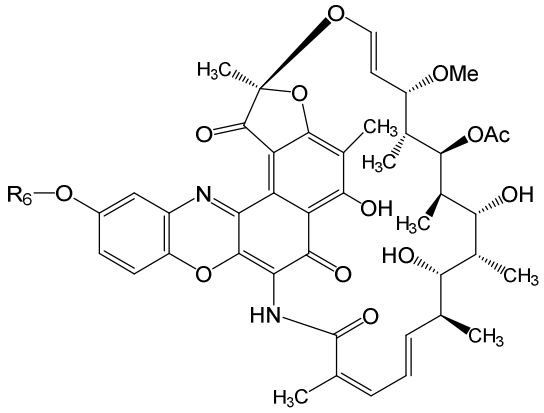


(XII)

com um álcool que tem a estrutura R_6-OH.

56. Método **caracterizado por** ser de fabricação de um

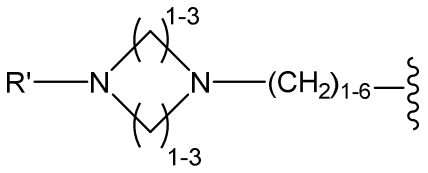
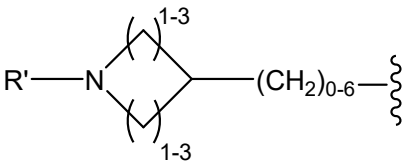
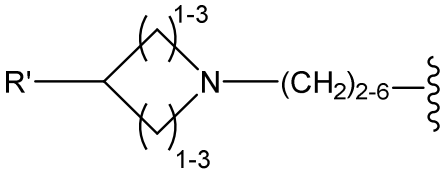
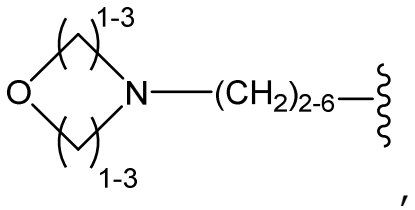
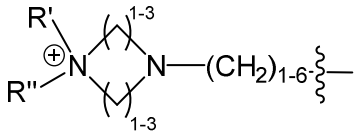
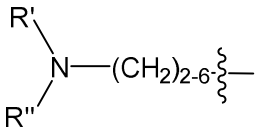
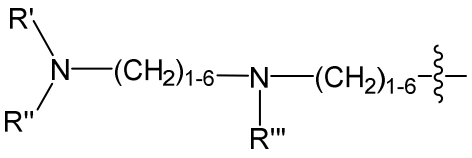
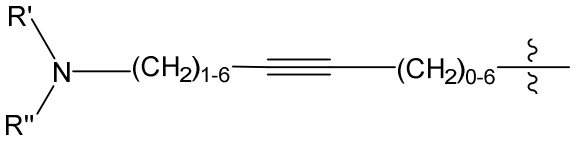
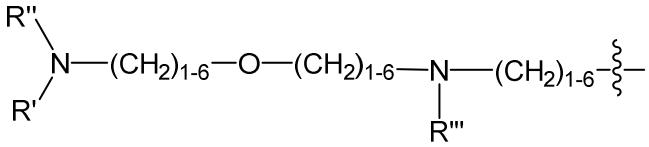
composto que tem a estrutura da fórmula (XI’):



(XI’)

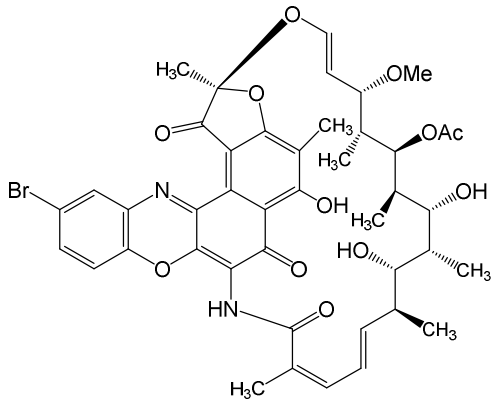
em que R_6 é selecionado a partir de R_N, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos e em que R_6 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F; -Cl; -Br; -I; -OH, -OR*; -NO; -NO_2; -NO_3; -O-NO; -N_3; -NH_2; -NHR*; -$N(R^*)_2$; -$N(R^*)_3^+$; -N(R*)-OH; -O-$N(R^*)_2$; -N(R*)-O-R*; -CN; -NC; -(C=O)-R*; -CHO; -CO_2H; -CO_2R^*; -(C=O)-S-R*; -O-(C=O)-H; -O-(C=O)-R*; -S-(C=O)-R*; -(C=O)-NH_2; -(C=O)-$N(R^*)_2$; -(C=O)-$NHNH_2$; -O-(C=O)-$NHNH_2$; -(C=S)-NH_2; -(C=S)-$N(R^*)_2$; -N(R*)-CHO; -N(R*)-(C=O)-R*; -SCN; -NCS; -NSO; -SSR*; -SO_2R^*; -SO_2-$N(R^*)_2$; -S(=O)-OR*; -S(=O)-R*; -$Si(R^*)_3$; -CF_3; -O-CF_3 e combinações dos mesmos,

R_N é selecionado a partir de:


,

,

,

,

,

,

,

e

em que o símbolo 〰 representa o ponto de união; e R’, R” e R’’’ são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R’ e R’’ juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20}

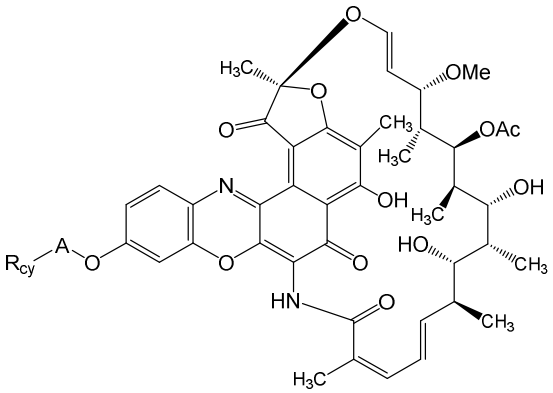
alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos, que compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII') em contato:



(XII')

com um álcool que tem a estrutura R_6-OH.

57. Método **caracterizado por** ser de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XIII):



(XIII)

em que A é selecionado a partir de uma ligação (A está ausente) ou um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático;

R_{cy} é um hidrocarboneto cicloalifático C_3-C_{14} que

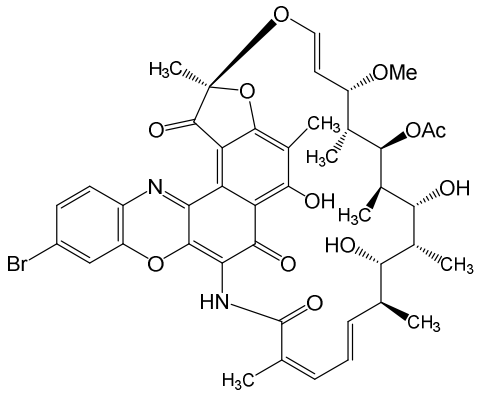
compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos e em que R_{cy} é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F; -Cl; -Br; -I; -OH, -OR*; -NO; $-NO_2$; $-NO_3$; -O-NO;

$-N_3$; $-NH_2$; -NHR*; $-N(R^*)_2$; $-N(R^*)_3^+$; -N(R*)-OH; $-O-N(R^*)_2$; -N(R*)-O-R*; -CN; -NC; -(C=O)-R*; -CHO; $-CO_2H$; $-CO_2R^*$; -(C=O)-S-R*; -O-(C=O)-H; -O-(C=O)-R*; -S-(C=O)-R*; -(C=O)-NH_2; $-(C=O)-N(R^*)_2$; $-(C=O)-NHNH_2$; $-O-(C=O)-NHNH_2$; $-(C=S)-NH_2$; $-(C=S)-N(R^*)_2$; -N(R*)-CHO; -N(R*)-(C=O)-R*; -SCN; -NCS; -NSO; -SSR*;

$-SO_2R^*$; $-SO_2-N(R^*)_2$; -S(=O)-OR*; -S(=O)-R*; $-Si(R^*)_3$; $-CF_3$; $-O-CF_3$ e combinações dos mesmos, e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos,

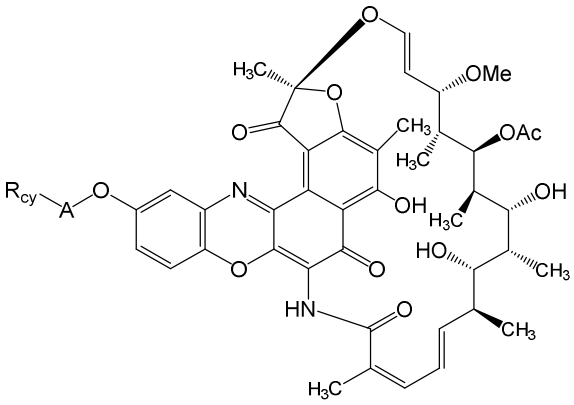
que compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII) em contato:



(XII)

com um álcool que tem a estrutura R_{cy}-A-OH.

58. Método **caracterizado por** ser de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XIII'):



(XIII')

em que A é selecionado a partir de uma ligação (A está ausente) ou um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático;

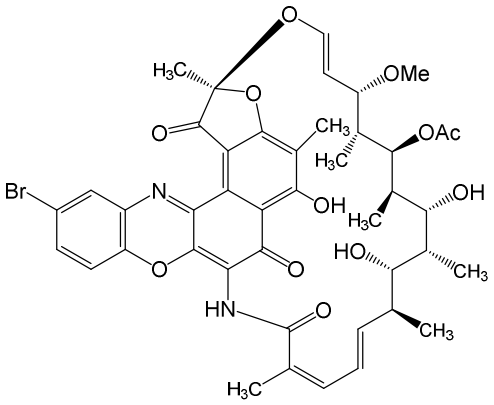
R_{cy} é um hidrocarboneto cicloalifático C_3-C_{14} que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos e em que R_{cy} é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*, -NO, $-NO_2$, $-NO_3$, -O-NO, $-N_3$, $-NH_2$, -NHR*, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)_3^+$, -N(R*)-OH, $-O-N(R^*)_2$, -N(R*)-O-R*, -CN, -NC,

-(C=O)-R*, -CHO, $-CO_2H$, $-CO_2R^*$, -(C=O)-S-R*, -O-(C=O)-H, -O-(C=O)-R*, -S-(C=O)-R*, -(C=O)-NH_2, $-(C=O)-N(R^*)_2$,

-(C=O)-$NHNH_2$, -O-(C=O)-$NHNH_2$, -(C=S)-NH_2, -(C=S)-$N(R^*)_2$, -N(R*)-CHO, -N(R*)-(C=O)-R*, -SCN, -NCS, -NSO, -SSR*, -SO_2R^*, -SO_2-$N(R^*)_2$, -S(=O)-OR*, -S(=O)-R*, -$Si(R^*)_3$, -CF_3, -O-CF_3 e combinações dos mesmos; e

R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos;

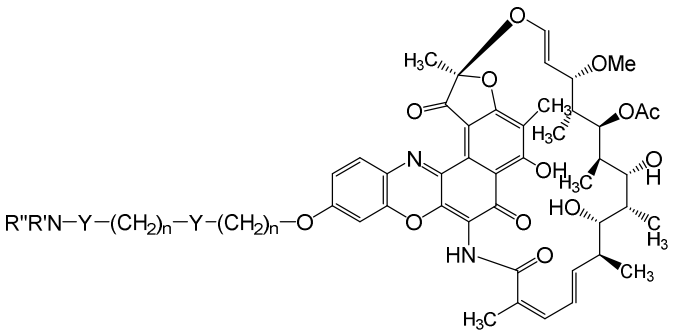
que compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII') em contato:



(XII')

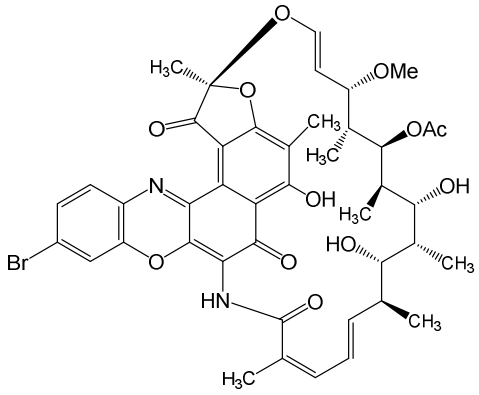
com um álcool que tem a estrutura R_{cy}-A-OH.

59. Método **caracterizado por** ser de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XIV):



(XIV),

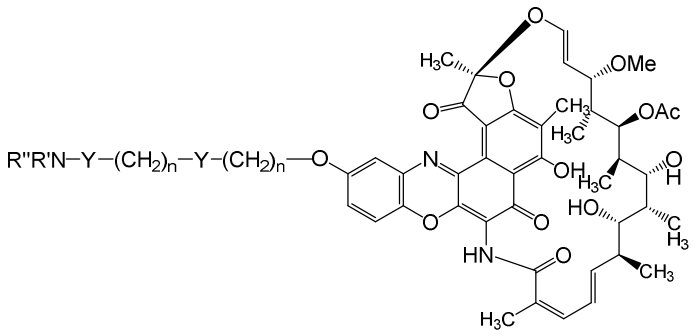
em que Y é, em cada ocorrência, selecionado a partir de -O- e -NR’R”-; n é, independentemente em cada ocorrência, um número inteiro de 1-6, e R’, R’’ e R’’’ são, cada um independentemente, selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático; em que o dito método compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII) em contato:



(XII)

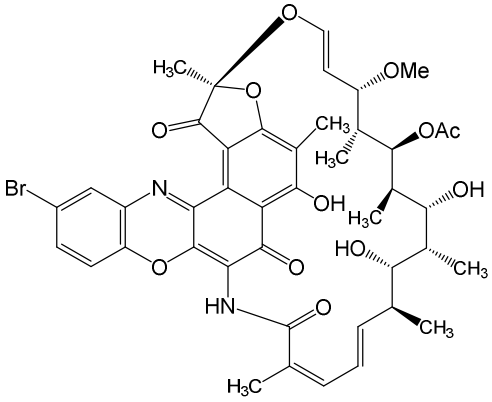
com um álcool que tem a estrutura $R''R'N–Y–(CH_2)_n–Y–(CH_2)_n–OH$.

60. Método **caracterizado por** ser de fabricação de um composto que tem a estrutura da fórmula (XIV’):



(XIV’),

em que Y é, em cada ocorrência, selecionado a partir de -O- e -NR’R”-; n é, independentemente em cada ocorrência, um número inteiro de 1 a 6, e R’, R’’ e R’’’ são, cada um independentemente, selecionados a partir de um hidrogênio e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático; em que o dito método que compreende colocar um composto que tem a estrutura da fórmula (XII’) em contato:



(XII’)

com um álcool que tem a estrutura $R''R'N–Y–(CH_2)_n–Y–(CH_2)_n–OH$.

61. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 55, 57 ou 59, **caracterizado pelo** fato de que o composto da fórmula (XII) é preparado colocando Rifamicina S em contato com 2-amino-5-bromofenol, e tratando o produto com um agente oxidante.

62. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 56, 58 ou 60, **caracterizado pelo** fato de que o composto da fórmula (XII') é preparado colocando Rifamicina S em contato com 2-amino-4-bromofenol, e tratando o produto com um agente oxidante.

63. Conjugado de anticorpo-fármaco **caracterizado por** compreender um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conjugado ao composto conforme definido em qualquer das reivindicações 1-23, por meio de um ligante ou através de um espaçador de ligante.

64. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 63, **caracterizado pelo** fato de que o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga a um alvo relacionado à doença infeciosa.

65. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 63 ou 64, **caracterizado pelo** fato de que o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga a receptor sequestrante de macrófago 1 (MSR1).

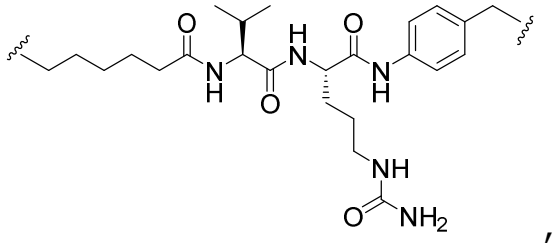
66. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 63 ou 64, **caracterizado pelo** fato de que o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga um ácido teicoico de parede (WTA).

67. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 63 ou 64, **caracterizado pelo** fato de que o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga à Proteína A de *S. aureus*.

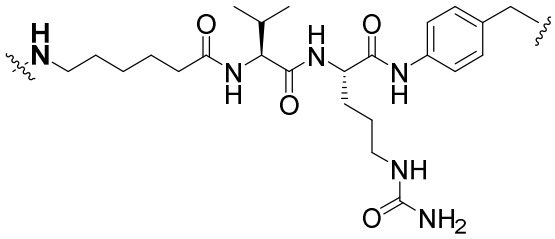
68. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-67, **caracterizado pelo** fato de que o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação de C103S na cadeia leve.

69. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-68, **caracterizado pelo** fato de que o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado ao composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-23, na posição 103 da cadeia leve.

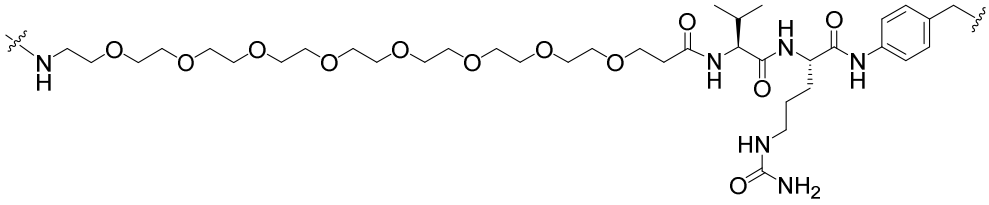
70. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-69, **caracterizado pelo** fato de que o ligante ou espaçador de ligante é selecionado a partir de



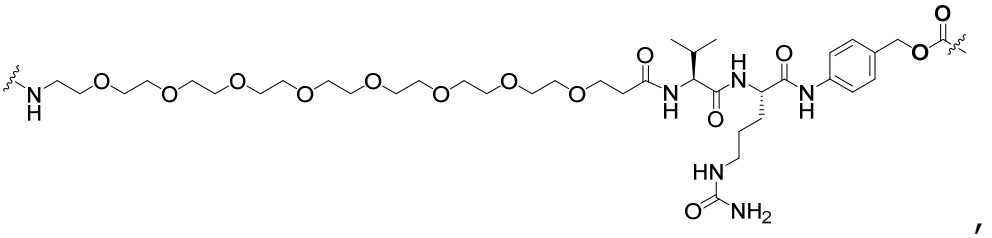
,



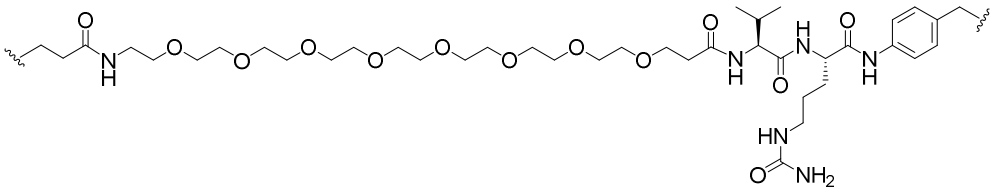
,



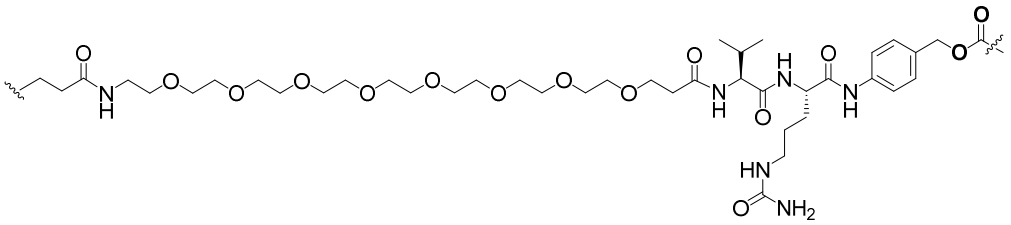
,



,

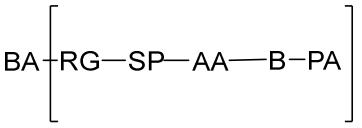


ou



.

71. Conjugado de anticorpo-fármaco **caracterizado por** ter a estrutura de acordo com a Fórmula (XVIII):



(**XVIII**), em que

BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo;

RG é selecionado a partir de uma maleimida, uma N-hidroxissuccinimida, amina primária ou uma succinimida;

SP está ausente ou um resíduo de grupo espaçador selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquila,

-NH-, -C(O)-, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$, $-(CH)_u-C(O)-NH-$, $(-CH_2-CH_2-O)_e$,

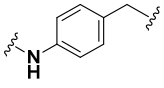
$-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$,

$-(CH)_u-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-O)_e-(CH)_u-C(O)-NH-$,

$-(CH)_2-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-O)_8-(CH)_2-C(O)-NH-$ e combinações dos mesmos, em que, independentemente em

cada ocorrência, o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 20, subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8 e subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8;

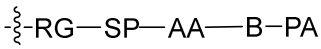
AA é um ligante selecionado a partir de valina-citrulina; citrulina-valina; valina-alanina; alanina-valina; valina-glicina, ou glicina-valina;

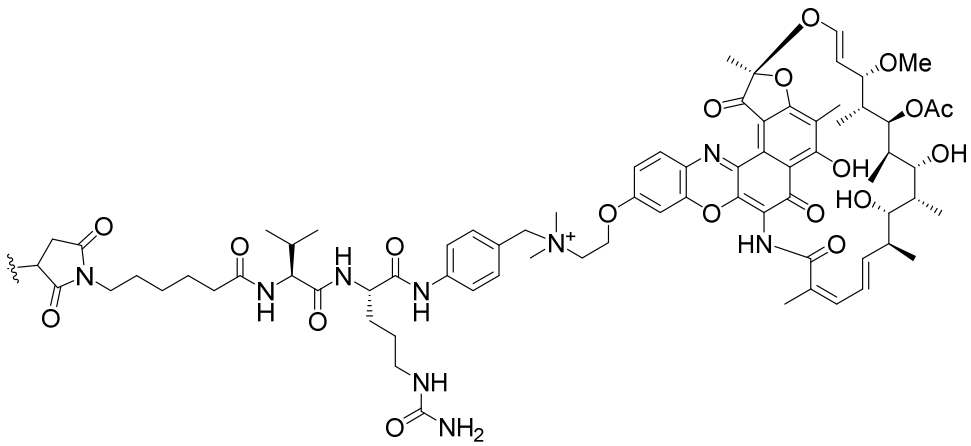
B está ausente ou  , em que o  indica o átomo através do qual o **B** é ligado aos grupos adjacentes na fórmula;

n é um número inteiro de 1 a 30; e

PA é o composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-23.

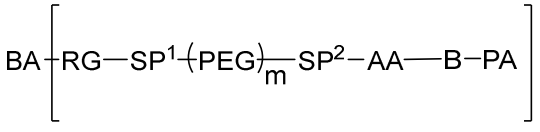
72. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 71, **caracterizado pelo** fato de que

 é



.

73. Conjugado de anticorpo-fármaco **caracterizado por** ter a estrutura de acordo com a Fórmula (XIX):

 (**XIX**), em que

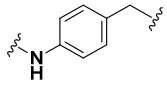
BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo;

RG é selecionado a partir de uma maleimida, uma N-hidroxissuccinimida ou uma succinimida;

SP¹ e **SP²** são independentemente ausentes ou um grupo espaçador selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, -NH-, -C(O)-, $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$, $-(CH)_u-C(O)-NH-$, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$ e combinações dos mesmos, em que subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 4, subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8, e subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8;

AA é um ligante selecionado a partir de valina-citrulina; citrulina-valina; valina-alanina; alanina-valina; valina-glicina, ou glicina-valina;

PEG é uma cadeia de polietileno glicol que compreende entre 1 e 30 resíduos de polietileno glicol;

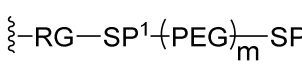
B está ausente ou  , em que o  indica o átomo através do qual o **B** é ligado aos grupos adjacentes na fórmula;

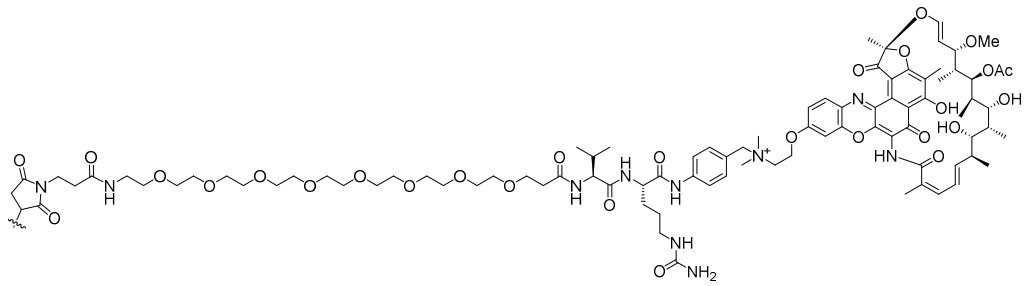
n é um número inteiro de 1 a 30;

m é um número inteiro de 0 a 20,

e **PA** é o composto conforme definido em qualquer das reivindicações 1-11.

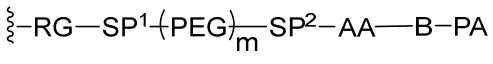
74. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 73, **caracterizado pelo** fato de que

 é

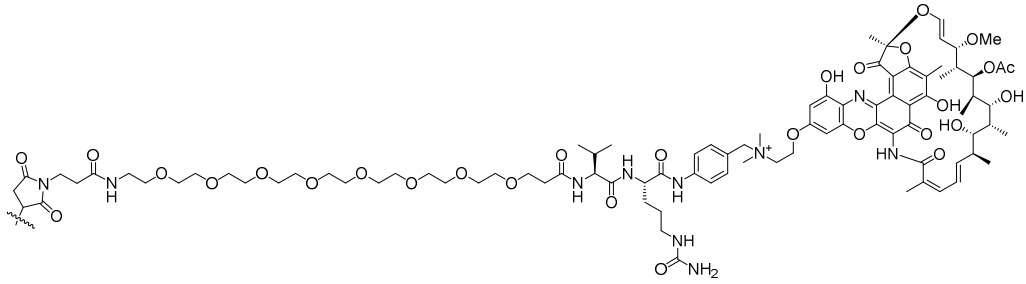


.

75. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 73, **caracterizado pelo** fato de que

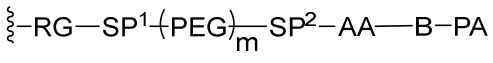


é

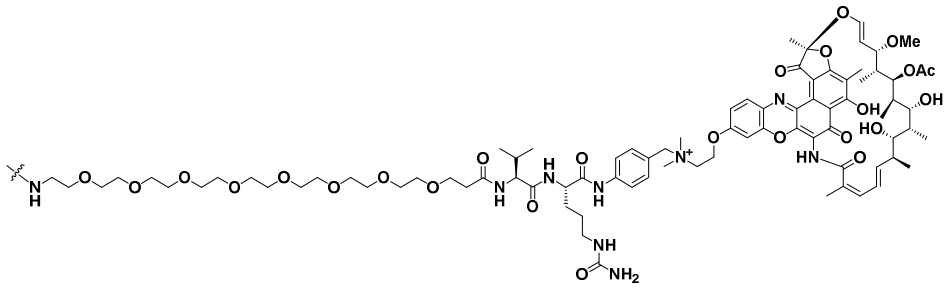


.

76. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 73, **caracterizado pelo** fato de que

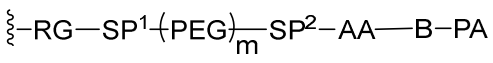


é

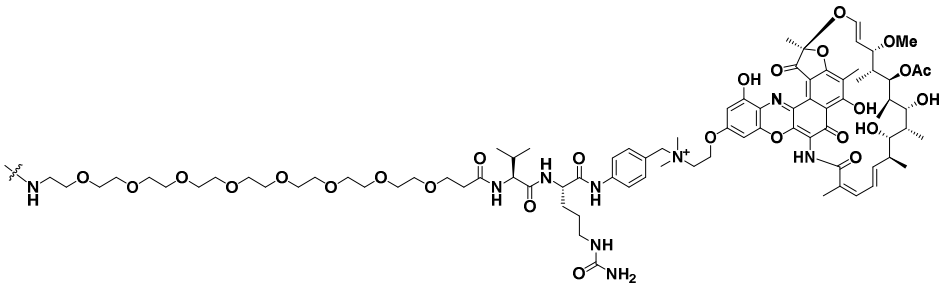


.

77. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 73, **caracterizado pelo** fato de que

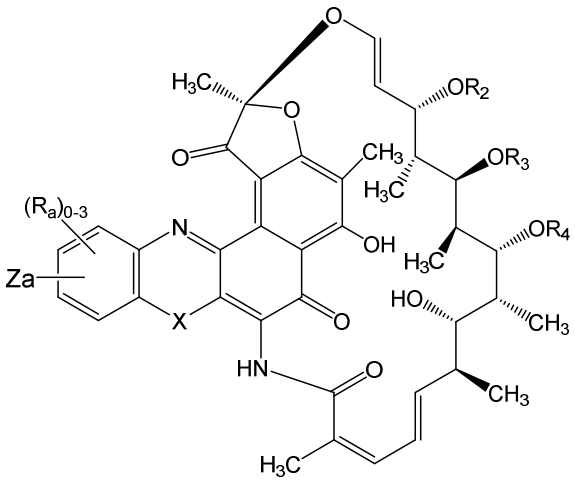


é



.

78. Conjugado de anticorpo-fármaco **caracterizado por** compreender um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conjugado por meio de um ligante ou através de um espaçador de ligante a um análogo de rifamicina que tem a estrutura da Fórmula (XX):



(XX),

em que:

X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;

Za é selecionado a partir de $-OR_1$ e $-R_N$;

R_1 é selecionado a partir de uma ligação; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heterocíclico e combinações dos mesmos, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que

R_1 é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F; -Cl; -Br; -I; -OH, -OR*; -NO; $-NO_2$; $-NO_3$; -O-NO; $-N_3$; $-NH_2$; -NHR*; $-N(R^*)_2$; $-N(R^*)_3^+$; -N(R*)-OH; $-O-N(R^*)_2$; -N(R*)-O-R*;

-CN; -NC; -(C=O)-R*; -CHO; $-CO_2H$; $-CO_2R^*$; -(C=O)-S-R*; -O-(C=O)-H;

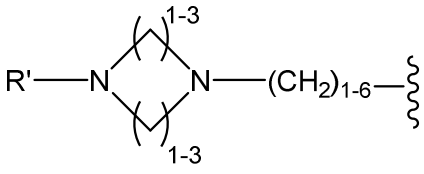
-O-(C=O)-R*; -S-(C=O)-R*; $-(C=O)-NH_2$; $-(C=O)-N(R^*)_2$; $-(C=O)-NHNH_2$;

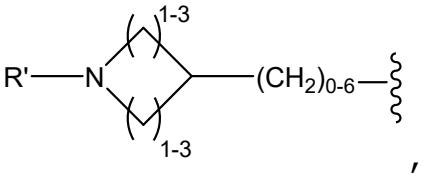
$-O-(C=O)-NHNH_2$; $-(C=S)-NH_2$; $-(C=S)-N(R^*)_2$; -N(R*)-CHO; -N(R*)-(C=O)-R*;

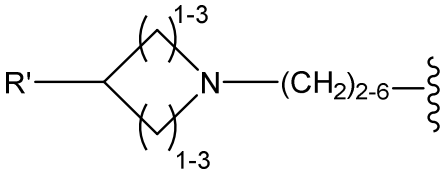
-SCN; -NCS; -NSO; -SSR*; $-SO_2R^*$; $-SO_2-N(R^*)_2$; -S(=O)-OR*; -S(=O)-R*; $-Si(R^*)_3$;

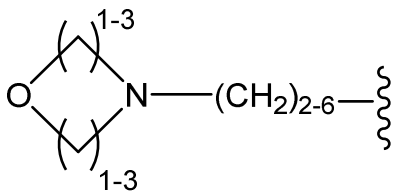
$-CF_3$; $-O-CF_3$ e combinações dos mesmos;

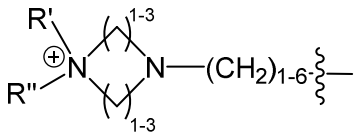
R_N é selecionado a partir de:

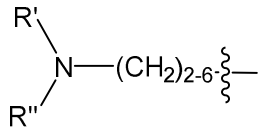


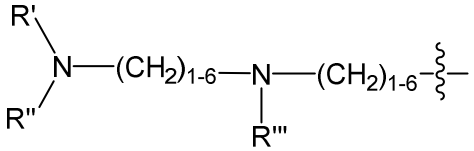
,


,


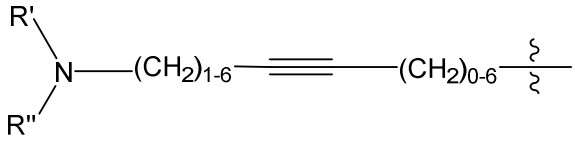
,


,


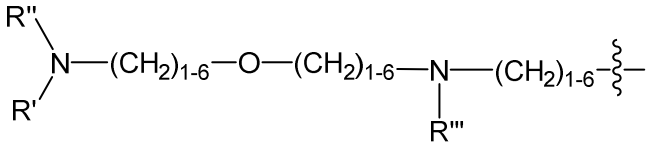
,


,


,



e



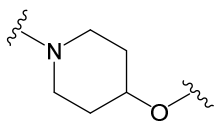
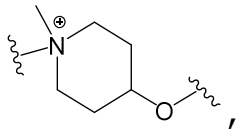
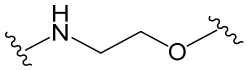
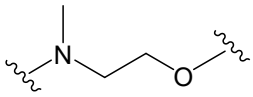
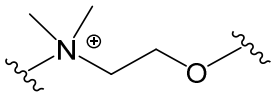
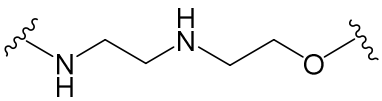
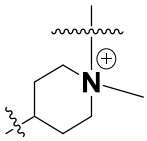
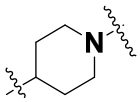
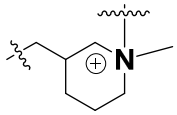
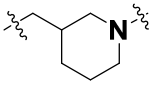
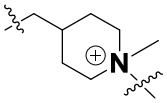
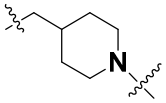
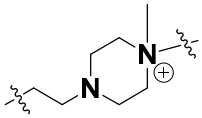
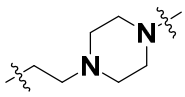
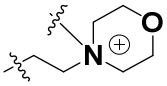
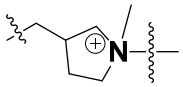
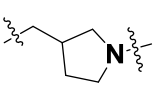
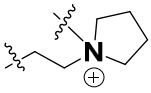
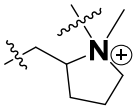
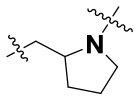
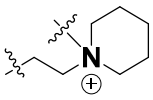
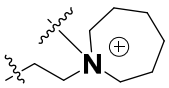
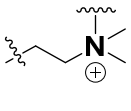
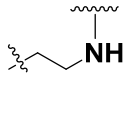
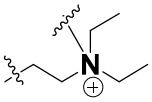
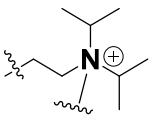
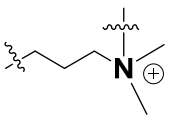
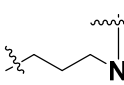
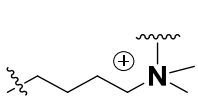
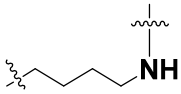
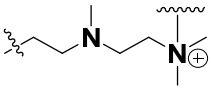
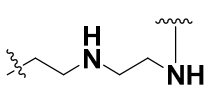
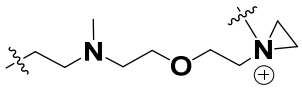
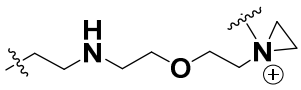
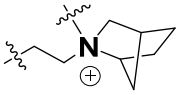
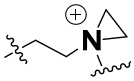
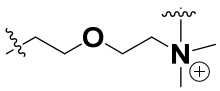
; em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto alifático C_1-C_6, e um grupo de proteção selecionado a partir de F_{MOC} e $B_{OC,}$ ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} de cadeia linear, ramificada ou alifático cíclico, ou -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;

R_a é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, OR*, -NH_2, -NHR*, -$N(R^*)_2$, -$N(R^*)_3^+$, -(C=O)-R*, -CHO, -CO_2H, -CO_2R^*, -SR*, SO_2R^* e um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e em que R_a é opcionalmente substituído com um ou mais dentre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR*;

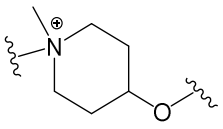
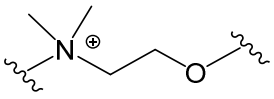
R* é, independentemente em cada ocorrência, selecionado a partir de hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} aromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} heteroaromático, um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático cíclico, um hidrocarboneto C_1-C_{20}

heterocíclico e combinações dos mesmos, que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S e combinações dos mesmos, e em que o grupo Za é ligado ao ligante.

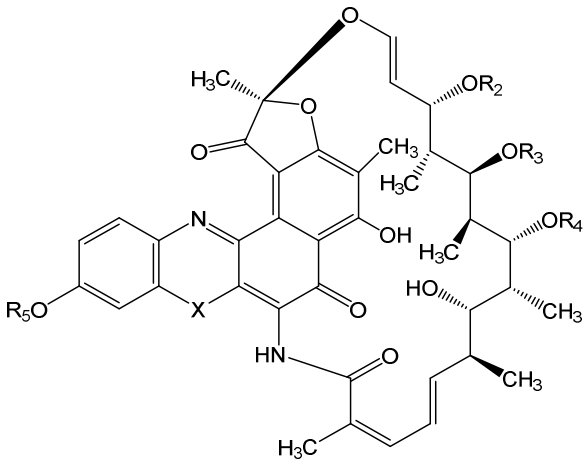
79. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 78, **caracterizado pelo** fato de que $-OR_1$ é -O- (isto é, R_1 está ausente),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  e  .

80. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a

reivindicação 79, **caracterizado pelo** fato de que X é O, e -OR_1 compreende uma amina terciária.

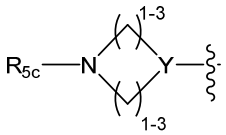
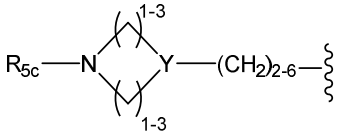
81. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado pelo** fato de que -OR_1 é  ou  .

82. Conjugado de anticorpo-fármaco **caracterizado por** compreender um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conjugado por meio de um ligante ou através de um espaçador de ligante a um análogo de rifamicina que tem a estrutura da Fórmula (XXI):

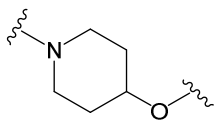
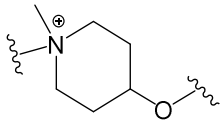
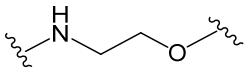
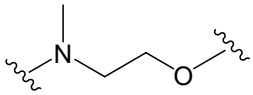
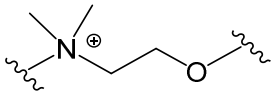
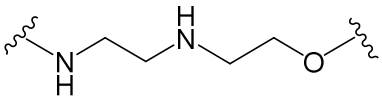
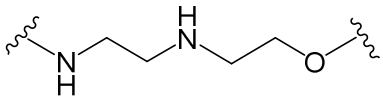
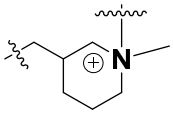
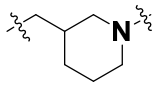
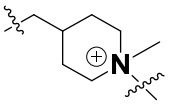
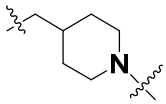
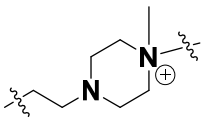
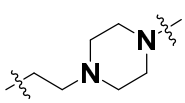
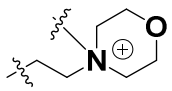
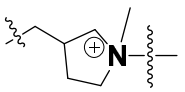
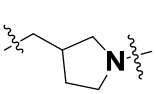
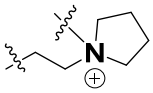
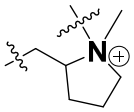
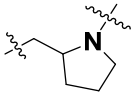
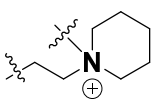
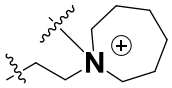
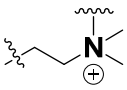
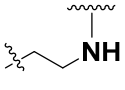
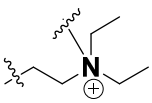
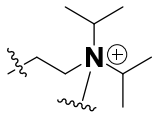
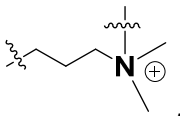
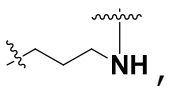
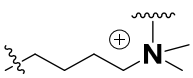
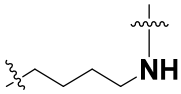
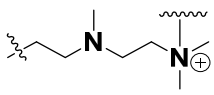
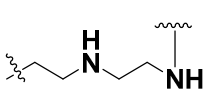
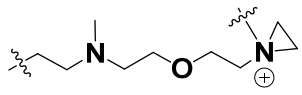

(XXI),

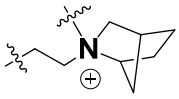
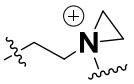
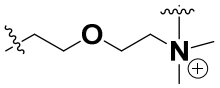
em que:

X é selecionado a partir de -O-, -S- e -NR*-;

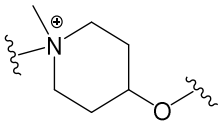
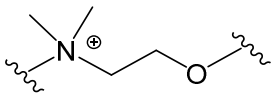
R_5 é selecionado a partir de uma ligação; um hidrocarboneto C_1-C_{20} alifático que compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S;  ; ou  ; em que **Y** é C ou N;

R_2, R_3, e R_4 são independentemente selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_{20} de cadeia linear, ramificado ou alifático cíclico, ou -(C=O)-R*, em que cada um compreende ainda 0-8 heteroátomos selecionados a partir de halogênio, O, N e S, e R_{5c} é uma ligação ou um hidrocarboneto C_1-C_8 alifático, em que o grupo R_5 é ligado ao ligante.

83. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 82, **caracterizado pelo** fato de que -OR_5 é -O- (isto é, R_1 está ausente),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

,  ,  e  .

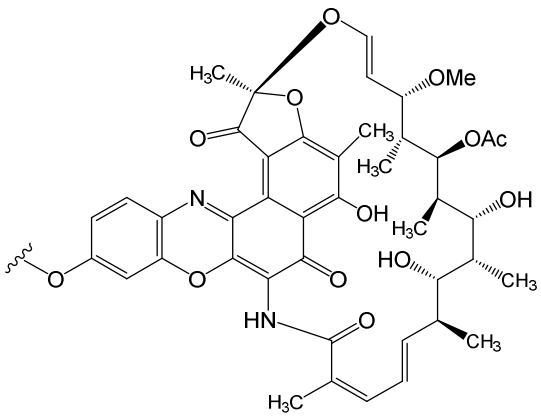
84. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 82, **caracterizado pelo** fato de que X é O, e -OR_5 compreende uma amina terciária.

85. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 82, **caracterizado pelo** fato de que -OR_5 é  ou  .

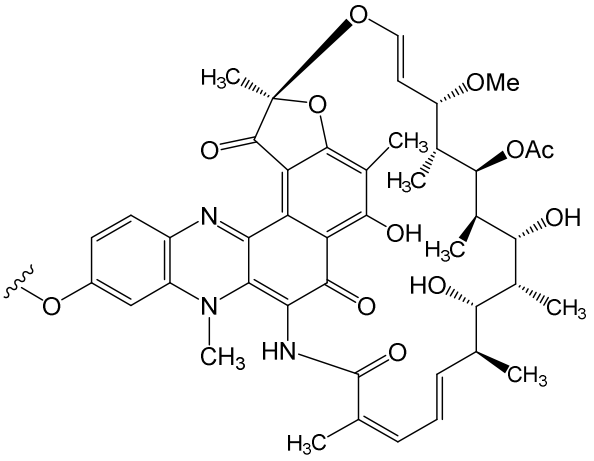
86. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com as reivindicações 78-85, **caracterizado pelo** fato de que R_2 é metila, etila, propila ou isopropila; R_3 é CH_3-(C=O)-(acetil), CH_3CH_2-(C=O)-, $CH_3CH_2CH_2$-(C=O)-, ou $(CH_3)_2CH$-(C=O)-, e R_4 é hidrogênio.

87. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 78-86, **caracterizado pelo** fato de que R_2 é metila, R_3 é acetila e R_4 é hidrogênio.

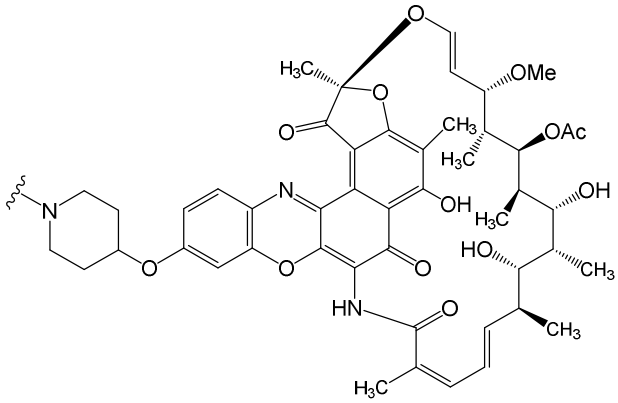
88. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 78-87, **caracterizado pelo** fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:



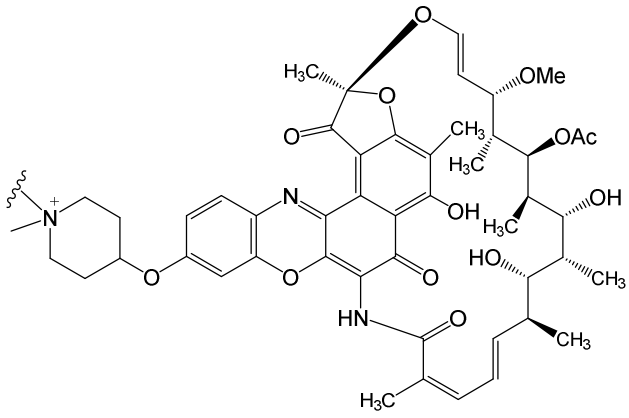
,



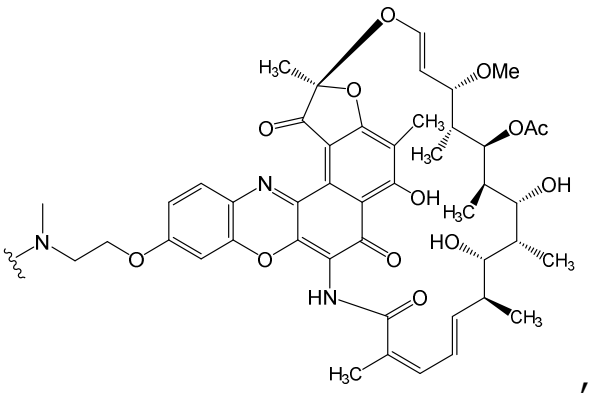
,



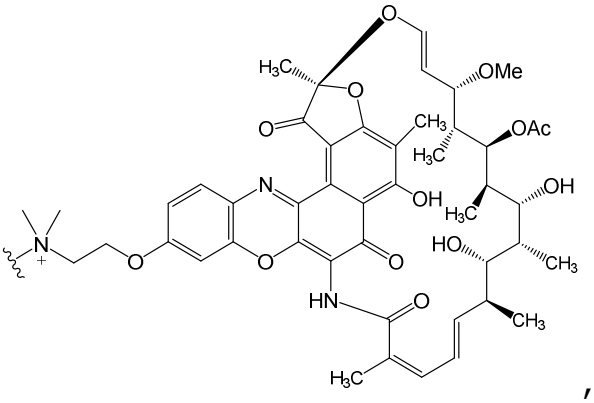
,



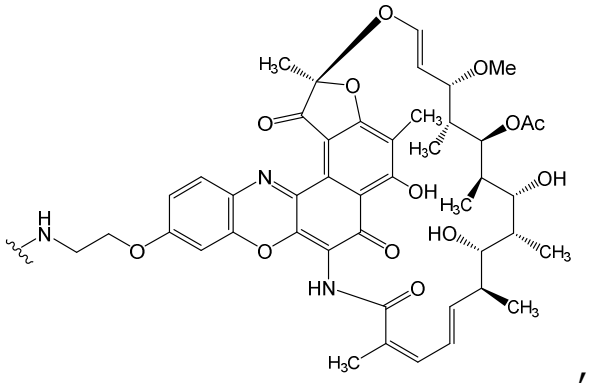
,



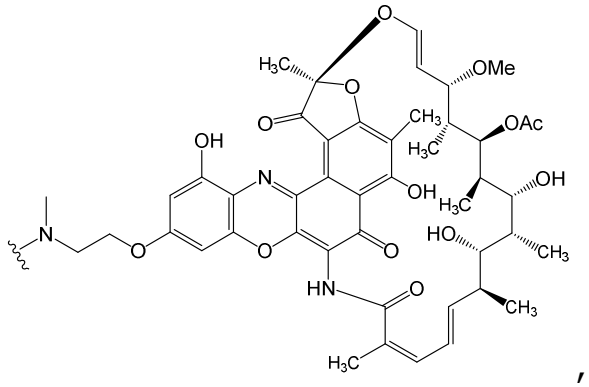
,



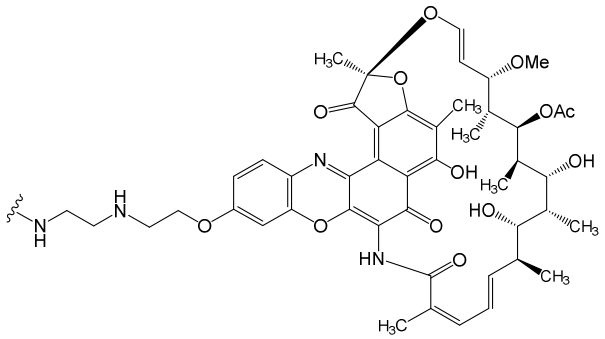
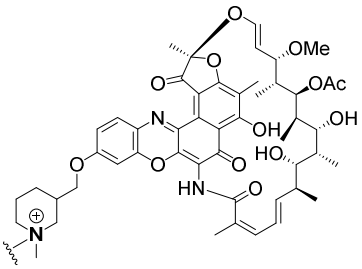
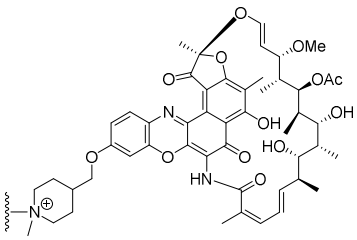
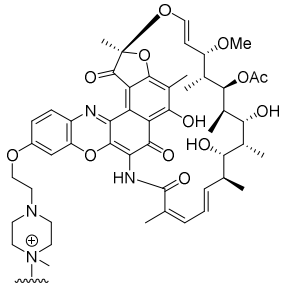
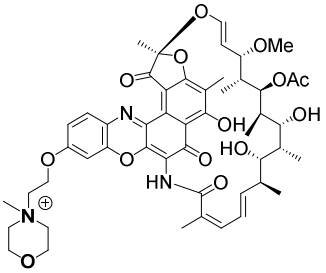
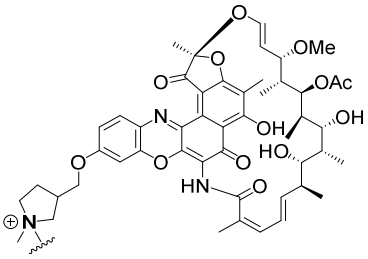
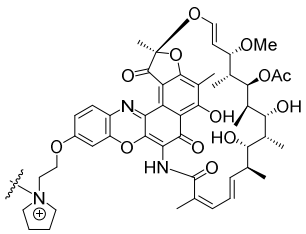
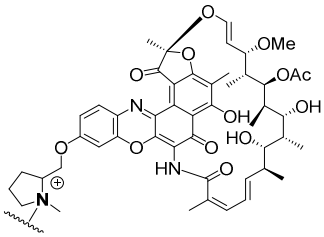
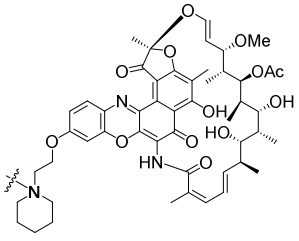
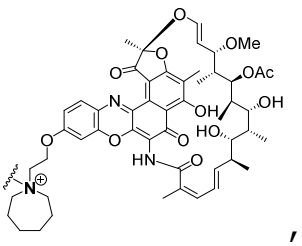
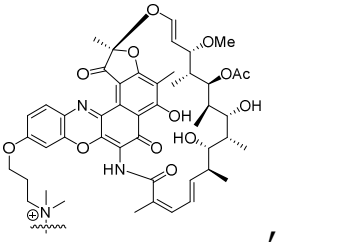
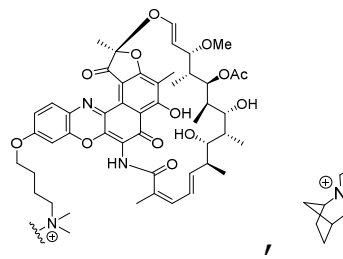
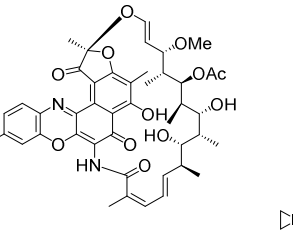
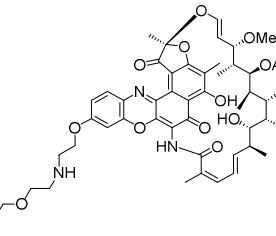
,



,



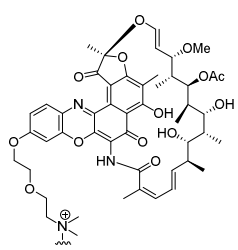
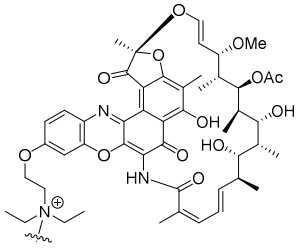
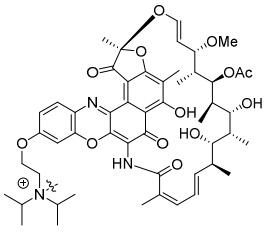
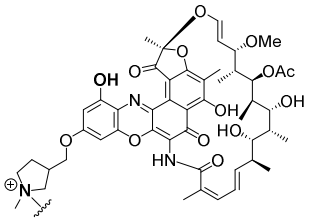
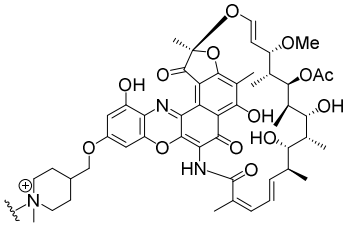
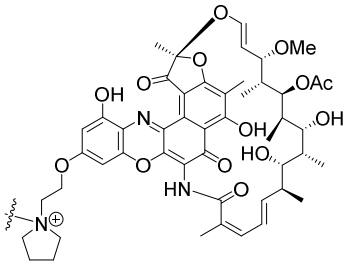
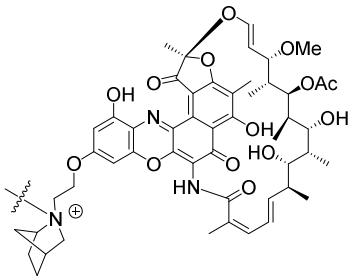
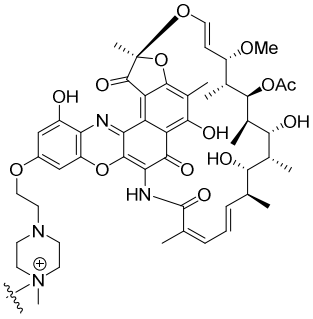
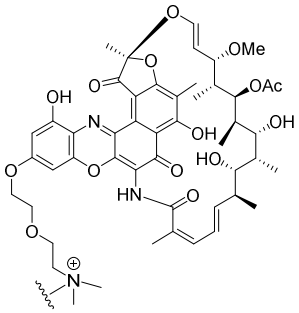
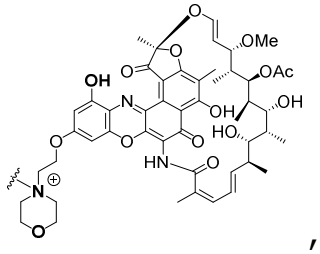
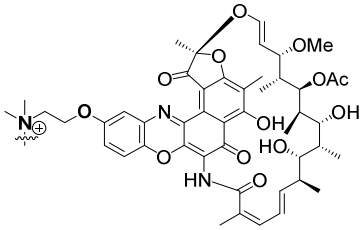
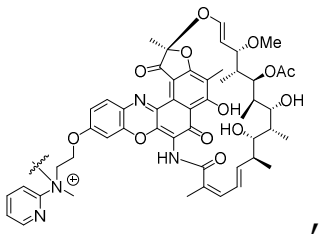
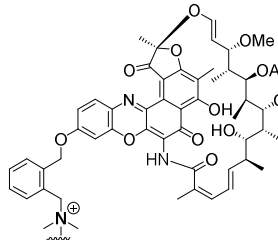
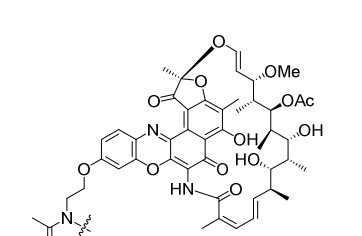
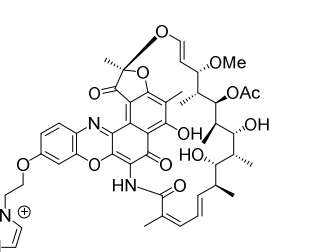
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

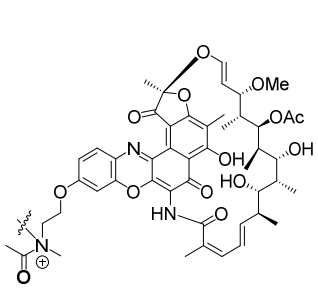
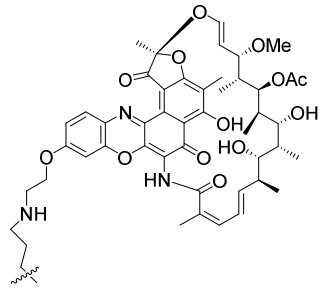
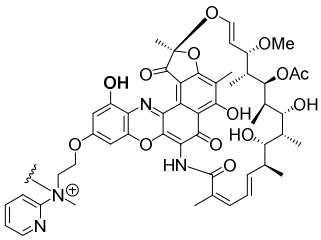
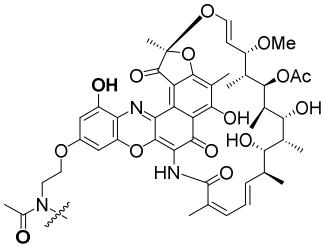
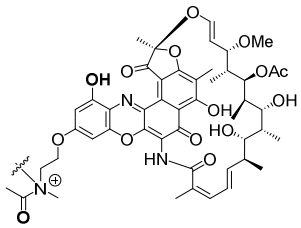
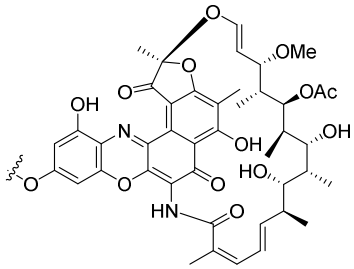
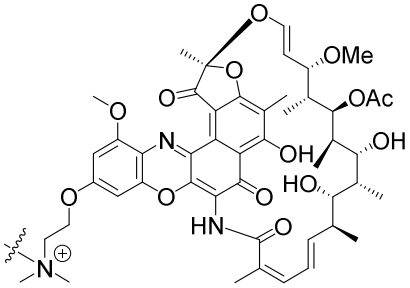
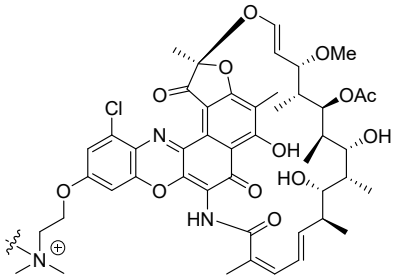
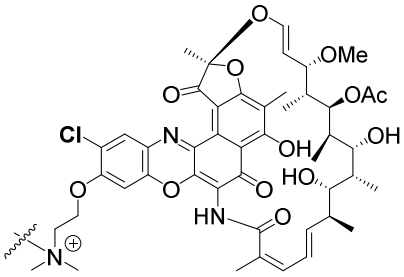
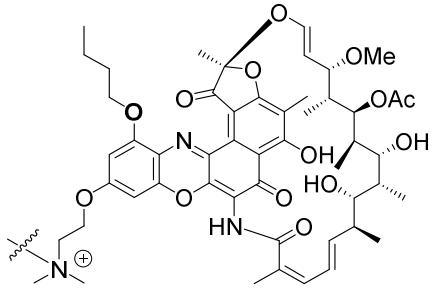
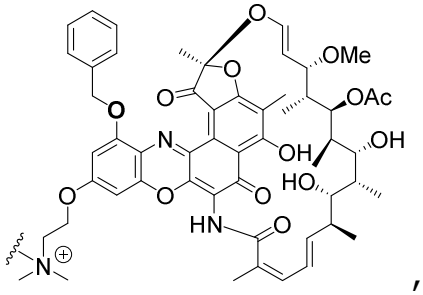
,

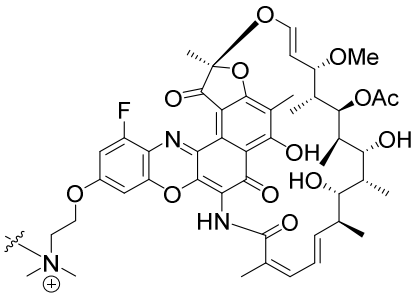

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

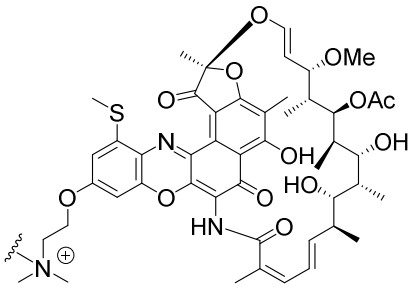
,

,

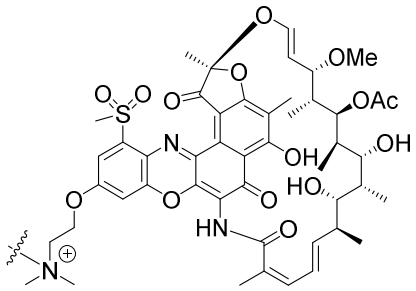

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



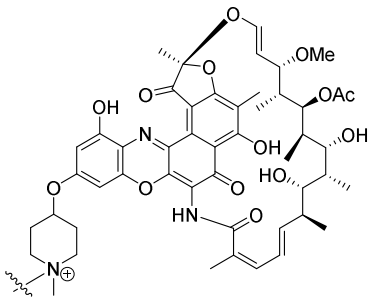
,



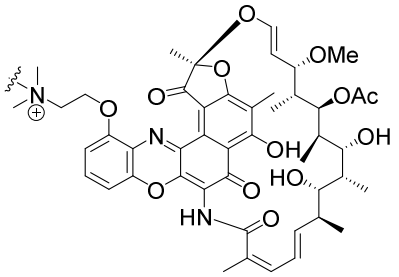
,



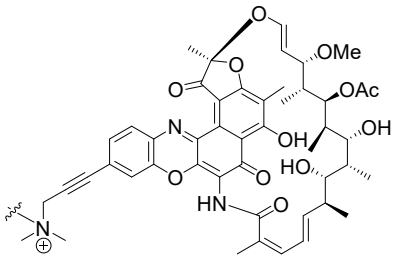
,



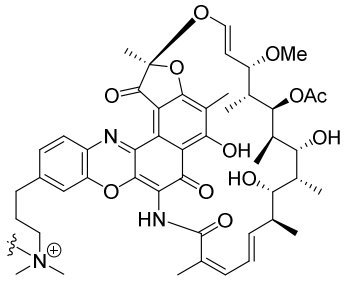
,



,



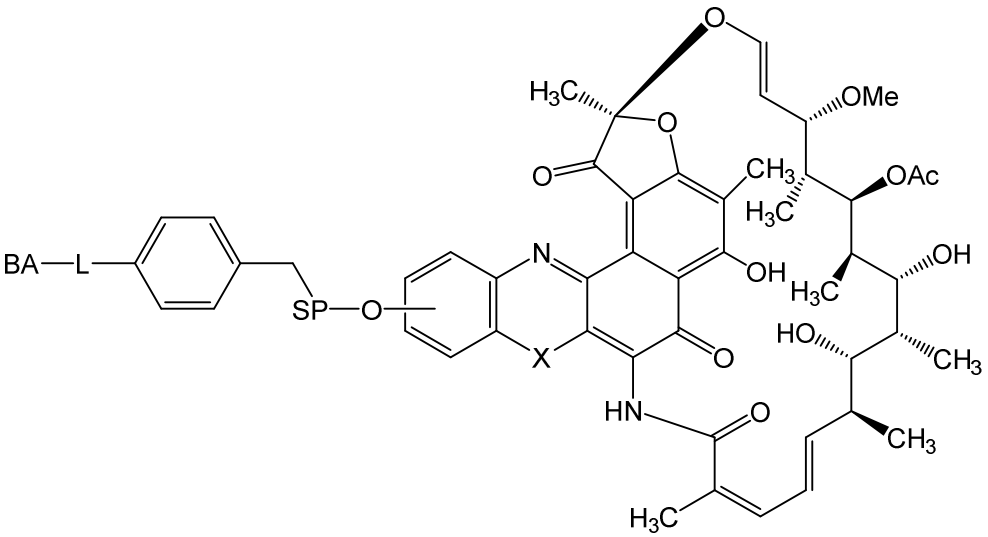
e



,

em que o ⟆ é a ligação ao ligante.

89. Conjugado de anticorpo-fármaco **caracterizado por** ter a estrutura da Fórmula (XXII):



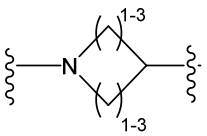
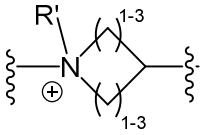
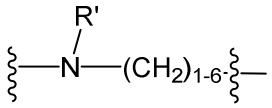
(XXII),

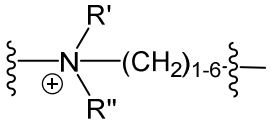
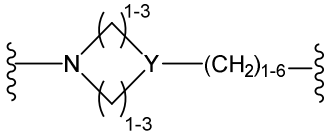
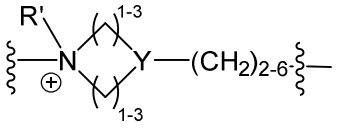
em que:

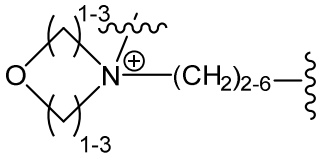
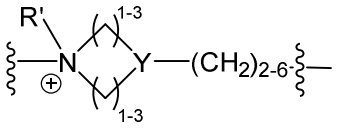
BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo;

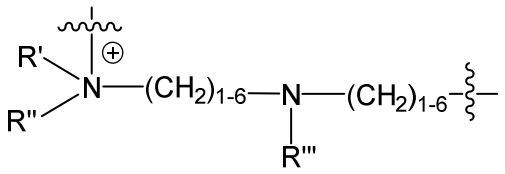
L é um ligante;

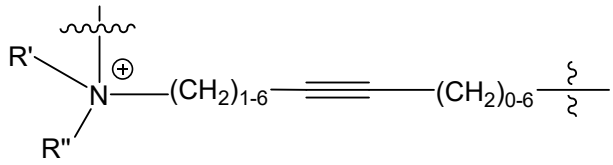
SP é um grupo espaçador selecionado a partir de


;

;

;

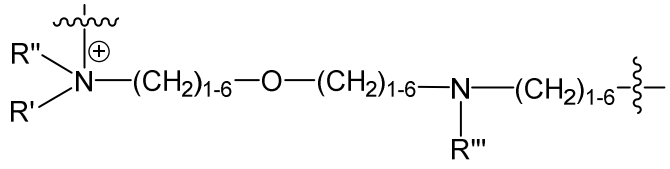

;

;

;


;

;


,



e

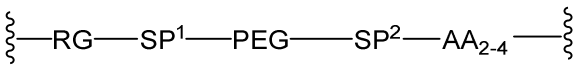


;

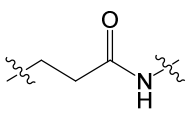
Y é C ou N; em que o símbolo ~~~ representa o ponto de união; e R', R" e R''' são selecionados a partir de um hidrogênio, um hidrocarboneto C_1-C_6 alifático, e um grupo de proteção selecionado a partir de Fluorenilmetiloxicarbonila (F_{MOC}) e *terc*-Butiloxicarbonila (B_{OC}), ou em que R' e R'' juntamente formam uma estrutura monocíclica alifática, uma bicíclica alifática ou uma policíclica alifática;

R' e R" são, independentemente em cada ocorrência, selecionados a partir de um hidrogênio e uma C_{1-6} alquila, e

X é selecionado a partir de -O-, -S-, e -NR*.

90. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 89, **caracterizado pelo** fato de que L é um ligante que tem a fórmula  , em que

RG é selecionado a partir de uma maleimida, uma N-hidroxissuccinimida ou uma succinimida;

SP^1 e SP^2 são independentemente ausentes ou um grupo espaçador selecionado a partir do grupo que consiste em  ; C_{1-6} alquila, -NH-, -C(O)-, -CH_2-CH_2-C(O)-

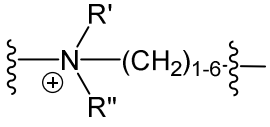
NH-, -(CH)$_u$-C(O)-NH-, (-CH$_2$-CH$_2$-O)$_e$, -NH-CH$_2$-CH$_2$-(-O-CH$_2$-CH$_2$)$_e$-C(O)-, -C(O)-(CH$_2$)$_u$-C(O)-, -C(O)-NH-(CH$_2$)$_v$- e combinações dos mesmos, em que o subscrito **e** é um número inteiro de 0 a 4, o subscrito **u** é um número inteiro de 1 a 8 e o subscrito **v** é um número inteiro de 1 a 8;

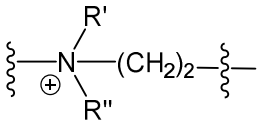
AA_{2-4} é uma unidade de peptídeo que compreende de 2 a 4 aminoácidos, e

PEG é uma cadeia de polietileno glicol que compreende entre 1 e 30 resíduos de polietileno glicol.

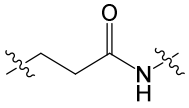
91. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 90, **caracterizado pelo** fato de que AA_{2-4} é um dipeptídeo selecionado a partir de valina-citrulina; citrulina-valina; valina-alanina; alanina-valina; valina-glicina ou glicina-valina.

92. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 90 ou 91, **caracterizado pelo** fato de que AA_{2-4} é valina-citrulina.

93. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 89-92, **caracterizado pelo** fato de que SP é  e R’ e R” são, cada um, uma C_{1-6} alquila.

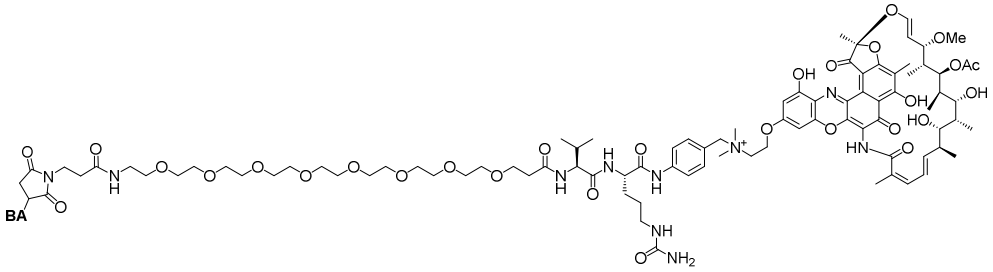
94. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 93, **caracterizado pelo** fato de que SP é  e R’ e R” são, cada um, metila.

95. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 89-94, **caracterizado pelo**

fato de que SP^1 e SP^2 são, cada um,  .

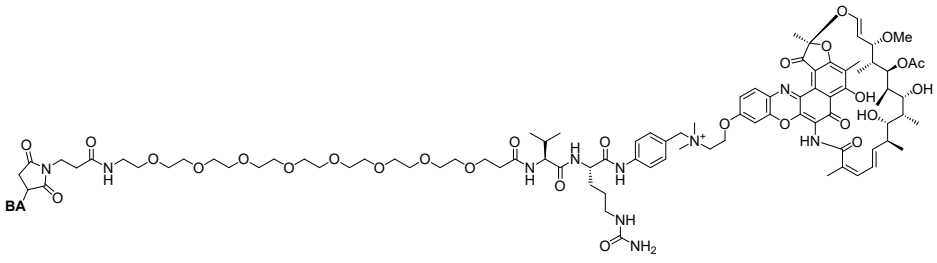
96. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 89-95, **caracterizado pelo** fato de que PEG compreende 8 unidades de polietileno glicol.

97. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 89-96, **caracterizado pelo** fato de que o conjugado de anticorpo-fármaco tem uma estrutura:



em que BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

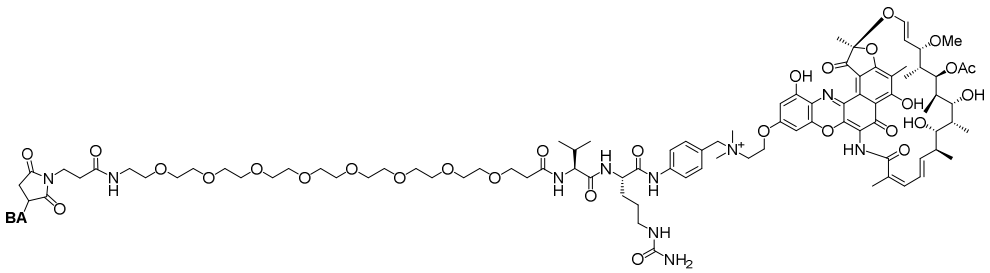
98. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 89-96, **caracterizado pelo** fato de que o conjugado de anticorpo-fármaco tem uma estrutura:



em que BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

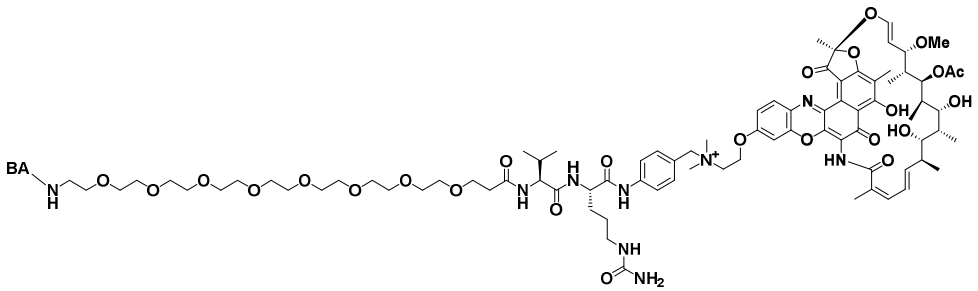
99. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 89-96, **caracterizado pelo**

fato de que o conjugado de anticorpo-fármaco tem uma estrutura:



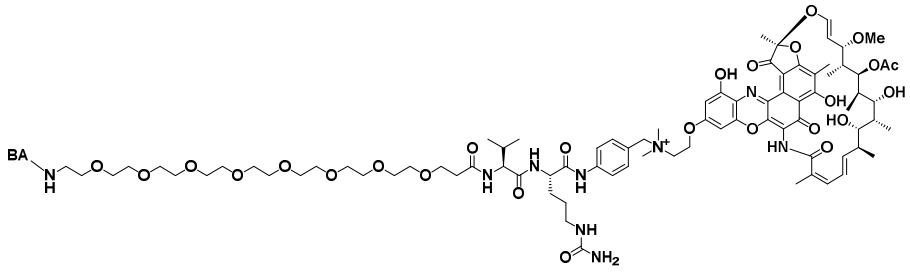
em que BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

100. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 89-96, **caracterizado pelo** fato de que o conjugado de anticorpo-fármaco tem uma estrutura:



em que BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

101. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 89-96, **caracterizado pelo** fato de que o conjugado de anticorpo-fármaco tem uma estrutura:



em que BA é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

102. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 71-101, **caracterizado pelo** fato de que o anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga a um alvo relacionado à doença infeciosa.

103. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 71-102, **caracterizado pelo** fato de que o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga a receptor sequestrante de macrófago 1 (MSR1).

104. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 71-102, **caracterizado pelo** fato que o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga um ácido teicoico de parede (WTA).

105. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 71-102, **caracterizado pelo** fato de que o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, se liga à Proteína A de *S. aureus*.

106. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 71-105, **caracterizado pelo** fato de que o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, compreende uma mutação de C103S na cadeia leve.

107. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 71-106, **caracterizado pelo** fato de que o anticorpo, ou o fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é conjugado ao composto na posição 103 da cadeia leve.

108. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-107, **caracterizado por** ter uma razão de fármaco-anticorpo (DAR) entre cerca de 1 e cerca de 8.

109. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-107, **caracterizado por** ter uma razão de fármaco-anticorpo (DAR) entre cerca de 1 e cerca de 6.

110. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-107, **caracterizado por** ter uma razão de fármaco-anticorpo (DAR) entre cerca de 0,6 e cerca de 3,2.

111. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-107, **caracterizado por** ter uma razão de fármaco-anticorpo (DAR) de cerca de 1.

112. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-107, **caracterizado por** ter uma razão de fármaco-anticorpo (DAR) de cerca de 2.

113. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-107, **caracterizado por** ter uma razão de fármaco-anticorpo (DAR) de cerca de 3.

114. Conjugado de anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63-107, **caracterizado por** ter uma razão de fármaco-anticorpo (DAR) de cerca de 4.

115. Método de prevenção ou inibição de crescimento de uma bactéria **caracterizado por** compreender administrar uma quantidade eficaz de um conjugado de anticorpo-fármaco conforme definido em qualquer das reivindicações 63-114.

116. Método, de acordo com a reivindicação 115, **caracterizado pelo** fato de que a bactéria é uma bactéria

Gram positiva.

117. Método, de acordo com as reivindicações 115 ou 116, **caracterizado pelo** fato de que a bactéria é uma bactéria resistente à penicilina.

118. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115-117, **caracterizado pelo** fato de que a bactéria é *Staphylococcus aureus*.

119. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115-118, **caracterizado pelo** fato de que a bactéria é selecionada a partir de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA) e *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina (MSSA).

120. Método de tratamento de uma infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade de tal tratamento **caracterizado por** compreender administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um conjugado de anticorpo-fármaco conforme definido em qualquer das reivindicações 63-114.

121. Método, de acordo com a reivindicação 120, **caracterizado pelo** fato de que a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana Gram positiva.

122. Método, de acordo com a reivindicação 120, **caracterizado pelo** fato que a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana resistente à penicilina.

123. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120-122, **caracterizado pelo** fato de que a infecção bacteriana é uma infecção por *Staphylococcus aureus*.

124. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120-123, **caracterizado pelo** fato de que a

infecção bacteriana é selecionada a partir de uma infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), uma infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA) e uma infecção por *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina (MSSA).

125. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120-124, **caracterizado pelo** fato de que a infecção bacteriana é uma infecção bacteriana intracelular.

126. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120-125, **caracterizado pelo** fato de que o indivíduo é um ser humano.

127. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120-126, **caracterizado por** compreender ainda administrar um segundo agente terapêutico.

128. Método, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizado pelo** fato de que o segundo agente terapêutico é um segundo antibiótico.

129. Método, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizado pelo** fato de que o segundo antibiótico é eficaz contra *Staphylococcus aureus*.

130. Método, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizado pelo** fato de que o segundo antibiótico é selecionado a partir de um aminoglicosídeo, uma beta-lactama, um macrolídeo, um peptídeo cíclico, uma tetraciclina, uma fluoroquinolina, uma fluoroquinolona e uma oxazolidinona.

131. Método, de acordo com a reivindicação 127, **caracterizado pelo** fato de que o segundo antibiótico é selecionado a partir de clindamicina, novobiocina, retapamulina, daptomicina, sitafloxacina, teicoplanina,

triclosano, naptfridona, radezolida, doxorrubicina, ampicilina, vancomicina, imipenem, doripenem, gemcitabina, dalbavancina e azitromicina.

132. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115-131, **caracterizado pelo** fato de que o conjugado de anticorpo-fármaco é administrado ao indivíduo oral, tópica, intranasal, intravenosa, intramuscular ou subcutaneamente.

133. Método de prevenção ou tratamento de celulite, bacteremia, dermonecrose, infecção da pálpebra, infecção ocular, conjuntivite neonatal, osteomielite, impetigo, furúnculos, síndrome de pele escaldada, intoxicação alimentar, pneumonia, infecção cirúrgica, infecção do trato urinário, infecção por queimadura, meningite, endocardite, septicemia, síndrome de choque tóxico, artrite séptica, mastite, infecção associada a uma articulação prostética, infecção associada a um cateter, ou infecção associada a um implante, em um indivíduo **caracterizado por** compreender administrar ao indivíduo uma quantidade de tratamento eficaz dos compostos conforme definidos em qualquer das reivindicações 1-23, ou a composição farmacêutica conforme definida na reivindicação 24, ou o conjugado de anticorpo-fármaco conforme definido em qualquer das reivindicações 63-114.

FIGURA 1

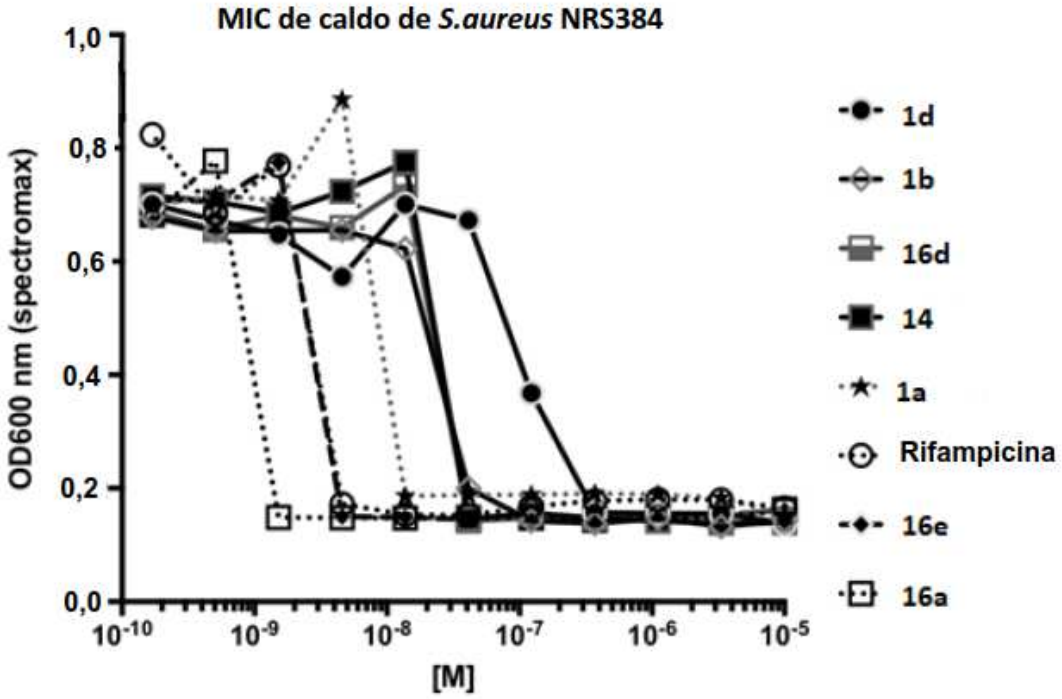

MIC de caldo de S.aureus NRS384
OD600 nm (spectromax)
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
[M]
1d
1b
16d
14
1a
Rifampicina
16e
16a

FIGURA 2

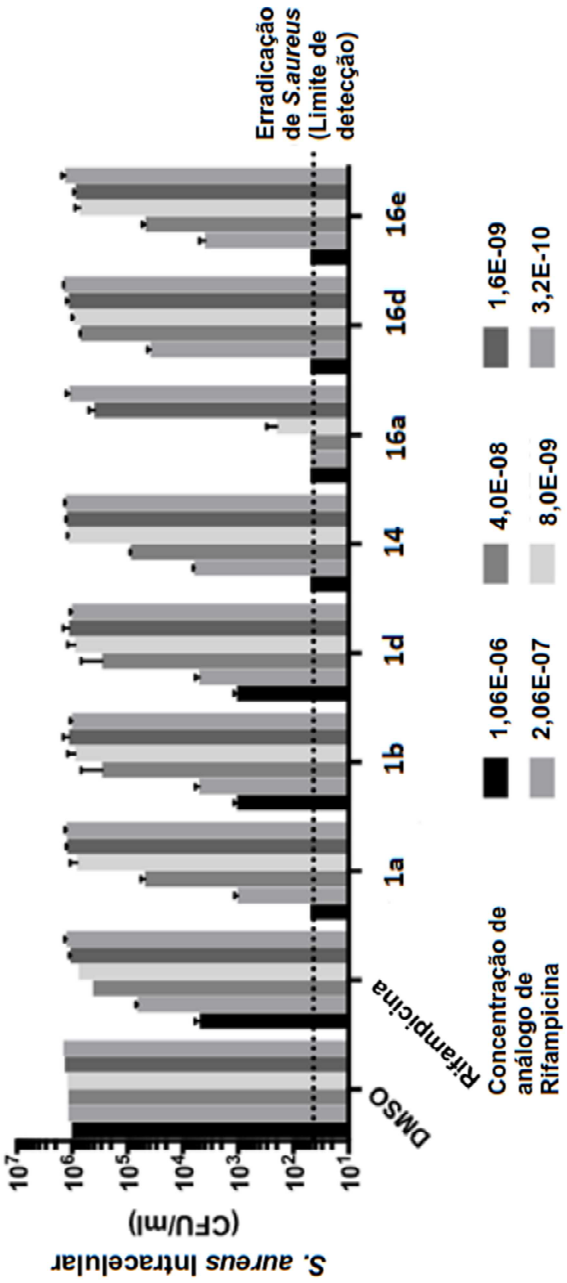

S. aureus Intracelular (CFU/ml)
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
Erradicação de S.aureus (Limite de detecção)
DMSO
Rifampicina
1a
1b
1d
14
16a
16d
16e
Concentração de análogo de Rifampicina
1,06E-06
2,06E-07
4,0E-08
8,0E-09
1,6E-09
3,2E-10

FIGURA 3

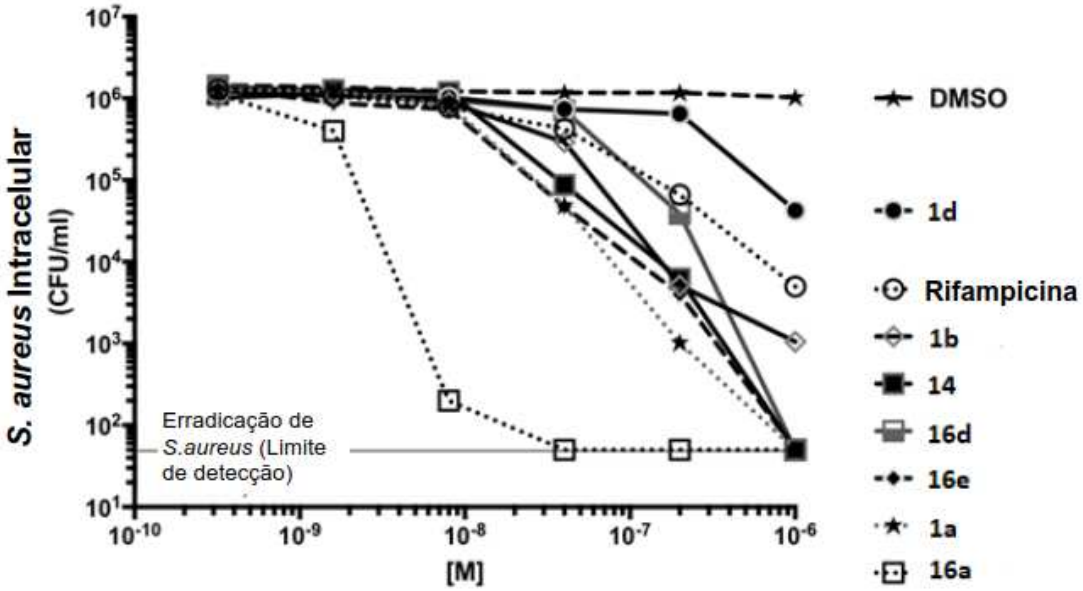


FIGURA 4

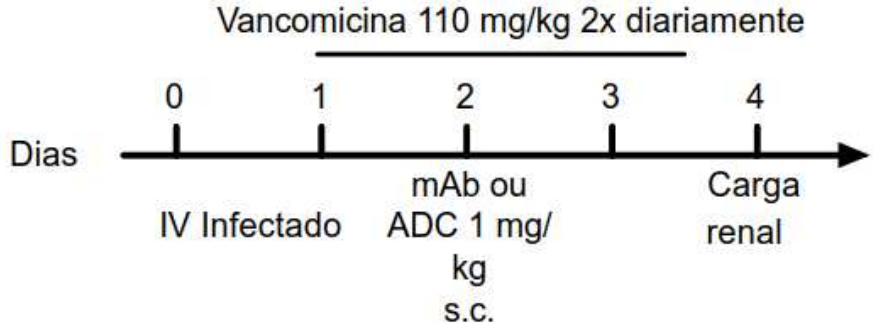


FIGURA 5

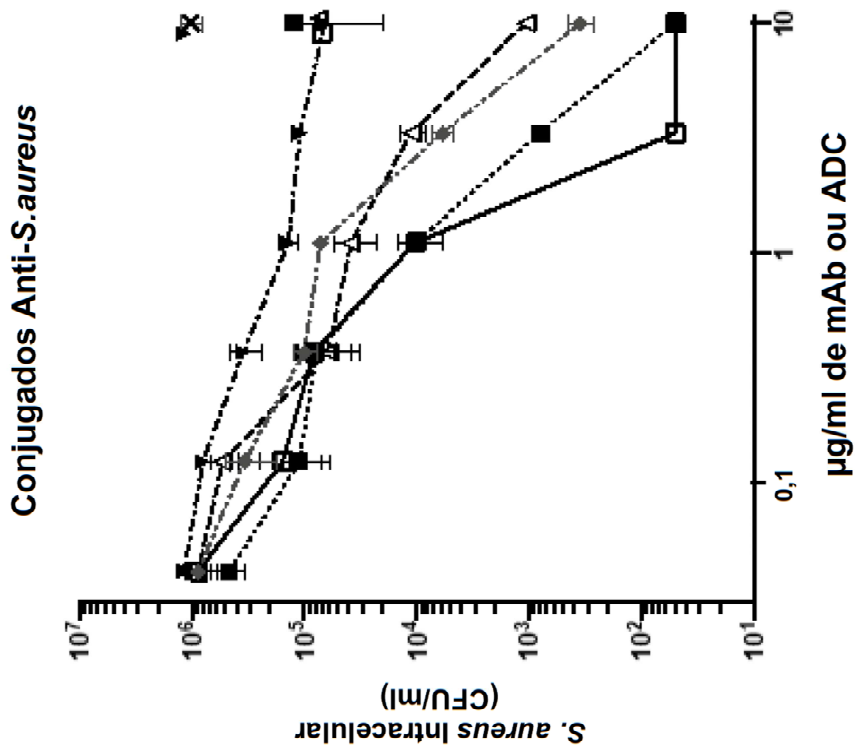

Conjugados Anti-S.aureus
S. aureus Intracelular (CFU/ml)
µg/ml de mAb ou ADC
THP-1 + S. aureus
Controle de Isót. de NT 21
Controle de Isót. de NT 25 DAR 1,25
Controle de Isót. de NT Rifalog DAR 1,7
Controle de Isót. de NT 36 DAR 1,2
Anti-WTA-21 DAR 2
Anti-WTA-25 DAR 1,7
Anti-Proteína A-36 DAR 1,1
Anti-WTA-Rifalog DAR 1,7
Anti-WTA-36 DAR 1,75

FIGURA 6

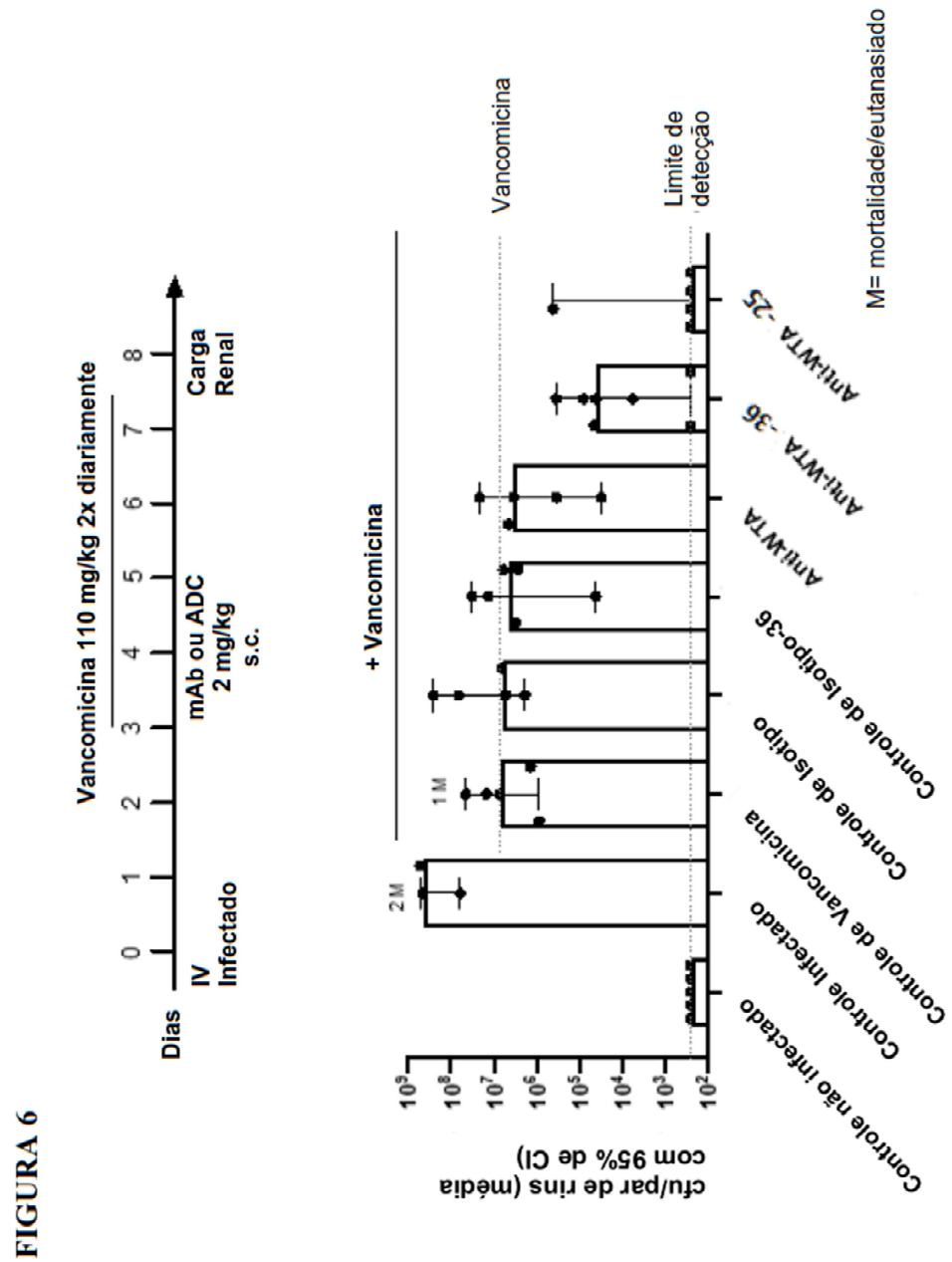

Vancomicina 110 mg/kg 2x diariamente
Dias
0
1
2
3
4
5
6
7
8
IV
Infectado
mAb ou ADC
2 mg/kg
s.c.
Carga
Renal
+ Vancomicina
2M
1M
Vancomicina
Limite de
detecção
M= mortalidade/eutanasiado
cfu/par de rins (média
com 95% de CI)
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Controle não infectado
Controle infectado
Controle de Vancomicina
Controle de isotipo
Controle de isotipo-36
Anti-WTA
Anti-WTA -36
Anti-WTA -25

FIGURA 7

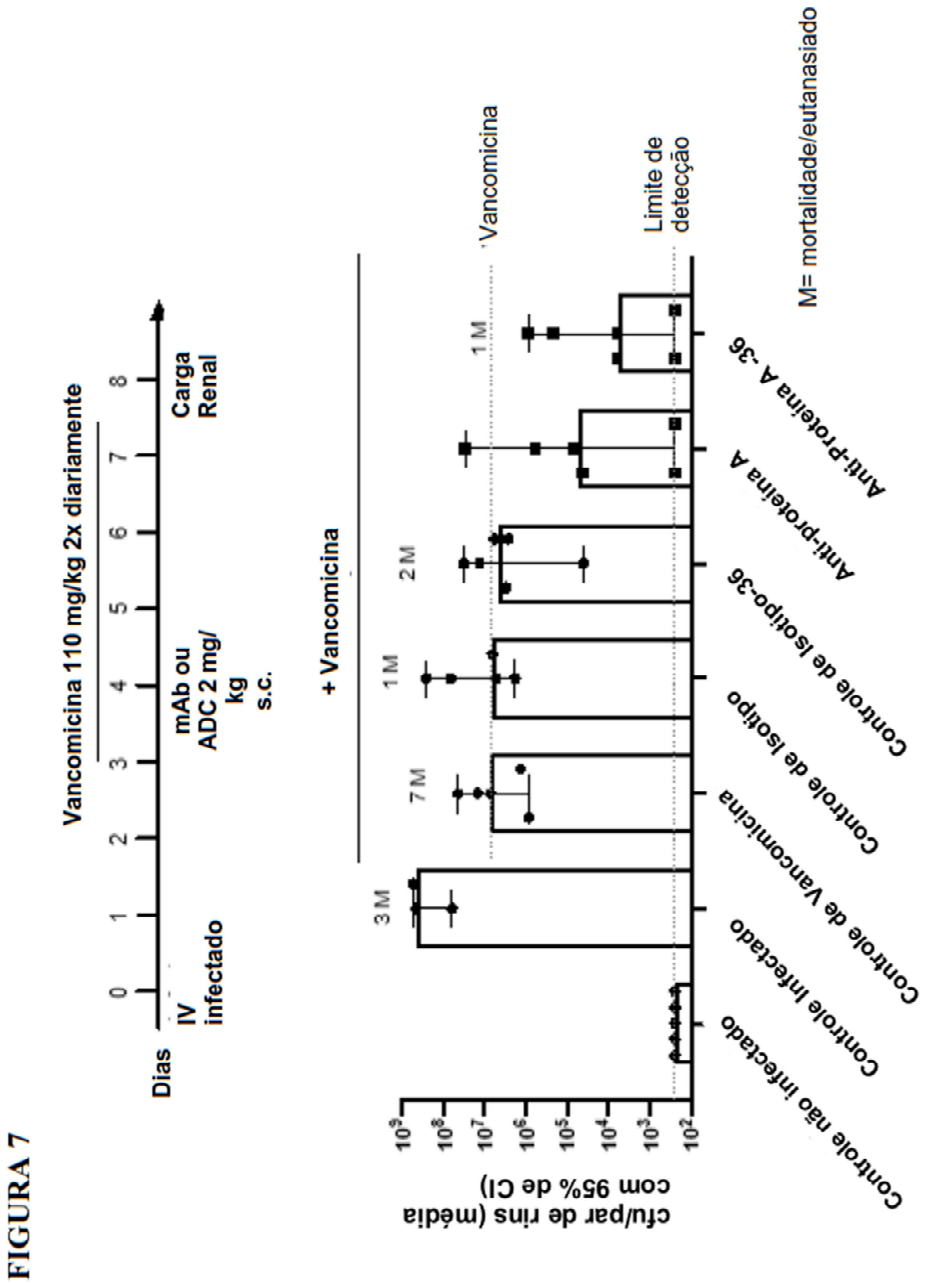
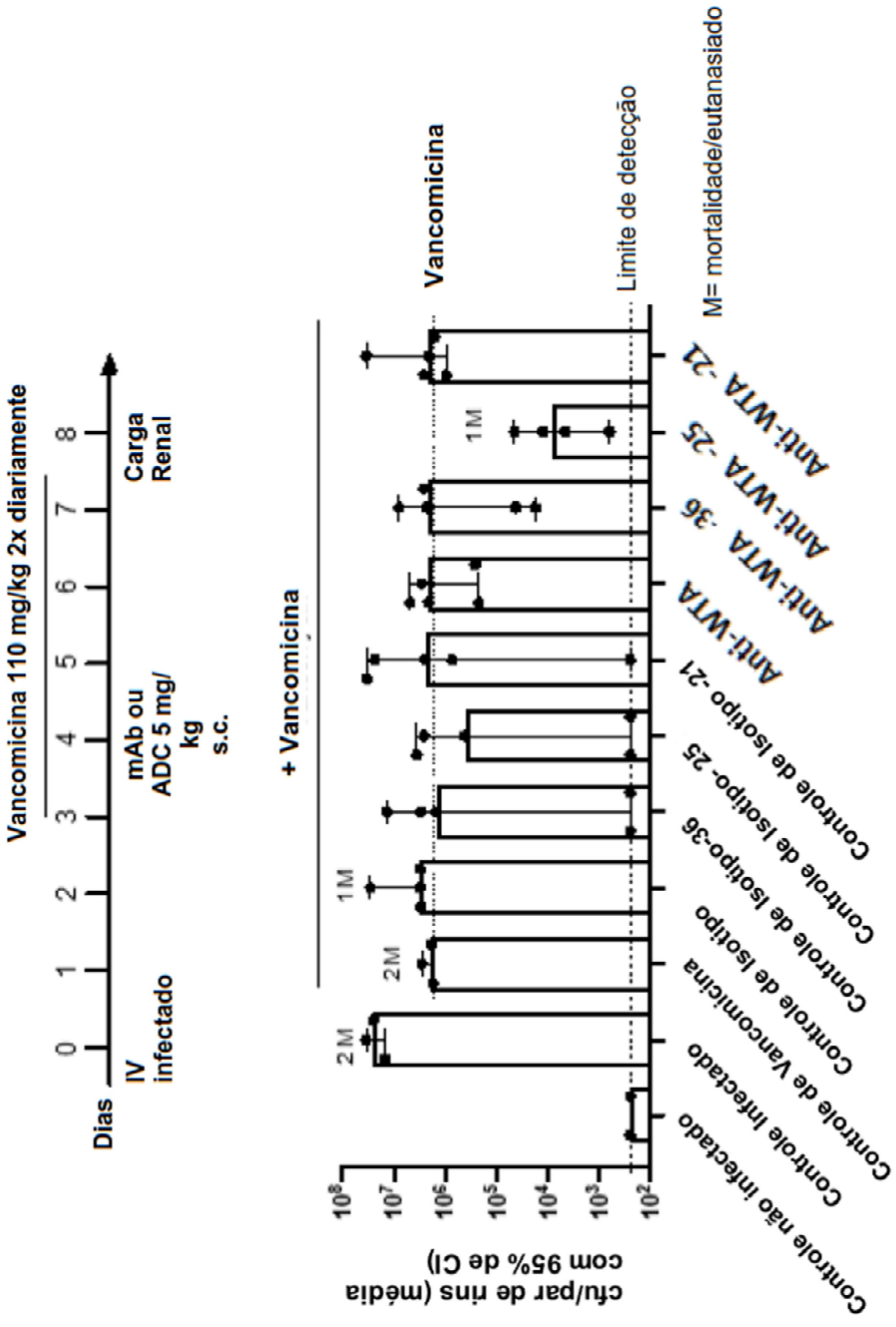

Vancomicina 110 mg/kg 2x diariamente
Dias
0
1
2
3
4
5
6
7
8
IV
infectado
mAb ou
ADC 2 mg/
kg
s.c.
Carga
Renal
+ Vancomicina
3 M
7 M
1 M
2 M
1 M
Vancomicina
Limite de
detecção
M= mortalidade/eutanasiado
cfu/par de rins (média
com 95% de CI)
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Controle não infectado
Controle infectado
Controle de Vancomicina
Controle de isotipo
Controle de isotipo-36
Anti-proteína A
Anti-proteína A -36

FIGURA 8


Vancomicina 110 mg/kg 2x diariamente
Dias
0
1
2
3
4
5
6
7
8
IV
infectado
mAb ou
ADC 5 mg/
kg
s.c.
Carga
Renal
+ Vancomicina
Vancomicina
Limite de detecção
M= mortalidade/eutanasiado
cfu/par de rins (média
com 95% de CI)
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
2M
2M
1M
1M
Controle não infectado
Controle infectado
Controle de Vancomicina
Controle de isotipo
Controle de isotipo-36
Controle de isotipo- 25
Controle de isotipo -21
Anti- WTA
Anti- WTA -36
Anti- WTA -25
Anti- WTA -21

RESUMO

"ANÁLOGOS DE RIFAMICINA E CONJUGADOS DE ANTICORPO-FÁRMACO DOS MESMOS"

A revelação se refere a compostos de análogo de rifamicina, intermediários e precursores dos mesmos, e composições farmacêuticas com capacidade para inibir o crescimento bacteriano (por exemplo, *S. aureus* crescimento) e tratar infecções bacterianas (por exemplo, infecções por *S. aureus*). A revelação se refere adicionalmente a conjugados de anticorpo-fármaco de compostos de análogo de rifamicina e anticorpos, por exemplo, anticorpos específicos para alvos relacionados à doença infecciosa, como receptor de glicoproteína de membrana (MSR1), ácidos teicoicos de parede (WTA) ou Proteína A, e métodos de uso dos mesmos para inibir o crescimento bacteriano e tratar infecções bacterianas.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 2021_16944 LISTAGEM.TXT
- Data de Geração do Código: 21/06/2021
- Hora de Geração do Código: 15:07:17
- Código de Controle:
  - Campo 1: C0E7430AC5C27C38
  - Campo 2: 7537095F0F682F75