

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.11.12	(73) Titular(es): COVX TECHNOLOGIES IRELAND LIMITED POTTERY ROAD DUN LAOGHAIRE CO. DUBLIN IE
(30) Prioridade(s): 2006.11.10 US 865360 P 2007.05.23 US 939830 P 2007.06.20 US 945329 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.08.19	(72) Inventor(es): CURT BRADSHAW US ABHIJIT BHAT US JING-YU LAI US VENKATA DOPPALAPUDI US DINGGUO LIU US
(45) Data e BPI da concessão: 2011.08.17 198/2011	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS ANTI-ANGIOGÉNICOS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSTOS DIRECCIONADOS AA QUE COMPREENDEM CONJUGADOS DE LINKERAGENTE DIRECCIONADOS AA QUE SÃO LIGADOS A UM LOCAL DE COMBINAÇÃO DE UM ANTICORPO. PROPORCIONAM-SE VÁRIAS UTILIZAÇÕES DOS COMPOSTOS QUE INCLUEM MÉTODOS PARA TRATAR DISTÚRBIOS ASSOCIADOS A ANGIOGÉNESE ANORMAL.

RESUMO**"COMPOSTOS ANTI-ANGIOGÉNICOS"**

A presente invenção proporciona compostos direccionados AA que compreendem conjugados de *linker*-agente direccionados AA que são ligados a um local de combinação de um anticorpo. Proporcionam-se várias utilizações dos compostos que incluem métodos para tratar distúrbios associados a angiogénese anormal.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS ANTI-ANGIOGÉNICOS"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos que possuem actividade anti-angiogénica e métodos de fabrico e utilizando estes compostos.

ANTECEDENTES

A angiogénese é o processo fundamental pelo qual novos vasos sanguíneos são formados e é essencial a uma variedade de actividades corporais normais tais como reprodução, desenvolvimento e reparação de feridas. Embora a angiogénese seja um processo altamente regulado sob condições normais, muitas doenças (caracterizadas como "doenças angiogénicas") são causadas ou exacerbadas por angiogénese não regulada. Por exemplo, neovascularização ocular foi implicada como a causa mais comum de cegueira. Em certas patologias existentes, tais como artrite, vasos sanguíneos capilares recentemente formados invadem as articulações e destroem a cartilagem. Na diabetes, novos capilares formados na retina invadem o corpo vítreo, sangram, e causam cegueira. O crescimento e metástase de tumores sólidos são também dependentes de angiogénese (J. Folkman, Cancer Res., 46: 467-473 (1986), J. Folkman, J. Natl. Cancer Inst., 82:4-6 (1989)). Mostrou-se, por exemplo, que tumores que aumentam para mais de 2 mm obtêm seu próprio fornecimento de sangue por meio da indução do crescimento de novos vasos sanguíneos capilares. Ao se incorporarem no tumor, estes novos vasos sanguíneos vão proporcionar um meio para que as células tumorais entrem na circulação e metastatizem para locais distantes tais como o fígado, pulmões, e ossos (N. Weidner, et al., N. Engl. J. Med., 324: 1-8 (1991)).

Identificou-se vários péptidos que se ligam ao factor de angiopoietina-2 relacionado com a angiogénese ("Ang-2") (Oliner, J. *et al.*, Cancer Cell. 204(6). 507-516 (2004) documento WO 2004/092215). Os péptidos de ligação a Ang-2 mostraram possuir actividade anti-angiogénica.

A referência a qualquer técnica nesta memória descritiva não é, e não deveria ser tomada como um reconhecimento de qualquer forma ou sugestão de que a técnica referenciada forma parte do conhecimento geral comum.

BREVE SUMÁRIO

A presente invenção proporciona compostos direccionados anti-angiogénicos (compostos direccionados AA) com base em péptidos de ligação a Ang-2 com especificidade única e propriedades biológicas que são úteis em muitas aplicações. Os compostos direccionados anti-angiogénicos da invenção são formados por meio da ligação covalentemente de um agente direccionado anti-angiogénico a um local de combinação de um anticorpo. As composições farmacêuticas que compreendem compostos direccionados da invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável são também proporcionados. Em algumas formas de realização, a presente invenção trata de um agente direccionado anti-angiogénico (AA) que compreende um péptido que compreende a seguinte sequência:

$$R^1-Q^1 (A_cK)^2 Y^3 Q^4 P^5 L^6 D^7 E^8 (A_cK)^9 D^{10} K^{11} T^{12} L^{13} Y^{14} D^{15} Q^{16} F^{17} M^{18} L^{19} Q^{20} Q^{21} G^{22}-R^2 \text{ (SEQ ID NO: 43)}$$

em que

R^1 é CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH)CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(O)C_6H_5$, $C(O)CH_2CH_2(CH_2CH_2O)_{1-5}Me$, diclorobenzoilo (DCB), difluorobenzoilo (DFB), carboxilato de piridinilo (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo protector amino, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono; e

R^2 é OH, NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, um grupo protector carboxi, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono.

Os compostos da invenção são úteis por serem direccionados contra Ang2 e demonstram propriedades vantajosas sobre agentes direccionados a Ang2 existentes. Em alguns aspectos da invenção, os agentes e compostos da invenção vantajosos proporcionam um equilíbrio atractivo entre semivida e valores de CI50.

Em algumas formas de realização, da invenção pelo menos um resíduo de x^9 e x^{11} é um resíduo de ligação que compreende um aminoácido cuja cadeia lateral é capaz de se ligar covalentemente a grupos químicos que compreendem electrófilos ou nucleófilos, respectivamente.

A presença do resíduo de ligação proporciona aos agentes direccionados da invenção grande flexibilidade para ligações a suportes, macromoléculas e outros grupos. Em particular, os compostos da invenção podem ser de maneira confiável, segura e eficiente covalentemente ligados a suportes, tais como um anticorpo.

De maneira surpreendente, descobriu-se que localizar o resíduo de ligação em certas posições chave no péptido leva a estabilidade e/ou ligação aumentada do péptido.

O resíduo de ligação é um resíduo de aminoácido disponível para ligação covalente através da terminação amino, da terminação carboxi, ou da cadeia lateral do resíduo de ligação. O resíduo de ligação pode ser K. Em outras formas de realização, o resíduo de ligação pode ser Y. Em outras formas de realização, o resíduo de ligação pode ser T. O resíduo de ligação pode ser Dab. O resíduo de ligação pode ser Dap. Em algumas formas de realização, o resíduo de ligação é seleccionado do grupo que consiste em K, Dab, Dap, Y, e T.

Em outras formas de realização, o resíduo de ligação pode ser C. O resíduo de ligação pode ser R. O resíduo de ligação pode ser S. O resíduo de ligação pode ser N. O resíduo de ligação pode ser Q. O resíduo de ligação pode ser D. O resíduo de ligação pode ser E.

O resíduo de ligação pode ser qualquer um resíduo. Em algumas formas de realização, o resíduo de ligação pode ser x^9 . O resíduo de ligação pode ser x^{11} . Em algumas formas de realização, descobriu-se que utilizar a cadeia lateral de lisina e resíduos de lisina modificados como o resíduo de ligação proporciona certas vantagens, que incluem permitir ligações covalentes químicas específicas, confiáveis, direccionais e eficazes nessa localização.

Em alguns aspectos da invenção, os agentes direccionados AA da invenção podem compreender qualquer Antagonista de angiopoietina 2.

Em alguns aspectos, a invenção proporciona um agente direccionado AA da fórmula:

R^1 -Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LYD QFM LQQ G- R^2 ; (SEQ ID NO:43)

em que

R^1 é CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(O)C_6H_5$, $C(O)CH_2CH_2(CH_2CH_2O)_{1-5}Me$, diclorobenzoilo (DCB), difluorobenzoilo (DFB), carboxilato de piridilo (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo protector amino, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono; e R^2 é OH, NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, um grupo protector carboxi, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono.

Em alguns aspectos, a invenção proporciona um conjugado de *linker*-agente direccionado AA que tem a Fórmula I:

L - [agente direccionado AA] (I)

em que:

[agente direccionado AA] é um péptido da fórmula:

R^1 -Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LYD QFM LQQ G- R^2 ; (SEQ ID NO:43) em que

R^1 refere-se à porção de grupo amino do resíduo de terminação amino de um agente direccionado e é NH_2 , $NHC(O)CH_3$, $NHC(O)CH_2CH_3$, $NHC(O)CH_2CH_2CH_3$, $NHC(O)CH(CH_3)CH_3$, $NHC(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHC(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $NHC(O)C_6H_5$, $NH(CH_3)C(O)CH_2CH_2(CH_2CH_2O)_{1-5}Me$, um grupo protector amino, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono;

R^2 refere-se à porção de terminação carboxi do resíduo de terminação carboxi de um agente direccionado e é $COOH$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(CH_3)$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(O)NHC_6H_5$, $C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$, $C(O)NHOCH_3$, $C(O)NHOCH_2CH_3$, um grupo protector carboxi, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono; e

L é uma fracção de *linker* que tem a fórmula -X-Y-Z, em que:

X está opcionalmente presente, e é um polímero biologicamente compatível, copolímero em bloco C, H, N, O, P, S, halogéneo (F, Cl, Br, I), ou um sal dos mesmos, grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, oxoalquilo, oxoalcenilo, oxoalcinilo, aminoalquilo, aminoalcenilo, aminoalcinilo, sulfoalquilo, sulfoalcenilo, sulfoalcinilo, fosfoalquilo, fosfoalcenilo, ou fosfoalcinilo, unido a um dos resíduos que compreende um agente direccionado AA;

Y é um grupo de reconhecimento opcionalmente presente que compreende pelo menos uma estrutura de anel; e

Z é um grupo reactivo que é capaz de ligar-se covalentemente a uma cadeia lateral num local de

combinação de um anticorpo; e sais farmacêuticamente aceitáveis, estereoisômeros, e, solvatos dos mesmos.

Na descrição de aspectos da invenção como os anteriormente referidos, o grupo NH inicial ou R^1 é proporcionado pelo resíduo de aminoácido N-terminal do péptido em questão: assim, $NHC(O)CH_3$ representa um grupo $C(O)CH_3$ covalentemente ligado à terminação N do péptido, e pode em qualquer parte ao longo desta memória descritiva e reivindicações ser escrito como $C(O)CH_3$, e assim por diante. Consequentemente, R^1 pode ser escrito como:

R^1 é CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(O)C_6H_5$, $C(O)CH_2CH_2(CH_2CH_2O)_{1-5}Me$, diclorobenzoilo (DCB), difluorobenzoilo (DFB), carboxilato de piridilo (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo protector amino, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono; e

De maneira similar, na descrição de aspectos da invenção como anteriormente, o grupo $C(O)$ inicial de R^2 é proporcionado pelo resíduo de aminoácido C-terminal do péptido em questão: assim, $C(O)NH_2$ representa um grupo NH_2 covalentemente ligado à terminação C do péptido, e podem em qualquer parte ser escrito como NH_2 , e assim por diante. Consequentemente, R^2 pode ser escrito como:

R^2 é OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, um grupo protector carboxi, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono.

Nas sequências de péptidos colocadas em lista, os resíduos de aminoácidos não padrão são incluídos dentro de parênteses. Em alguns casos, a terminação amino de um péptido é unido a um dos seguintes grupos de capeamento: diclorobenzoilo (DCB), difluorobenzoilo (DFB), carboxilato de piridinilo (PyC) ou amido-2-PEG.

Em outros aspectos, a invenção proporciona compostos que têm a fórmula:

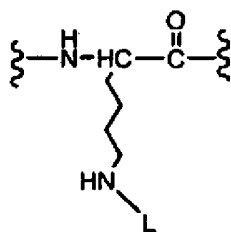
$R^1-Q(AcK)Y$ QPL DEK(Ac) DK(L)T LYD QFM LQQ G- R^2 (SEQ ID NO: 135); em que

R^1 é CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(O)C_6H_5$, $C(O)CH_2CH_2(CH_2CH_2O)_{1-5}Me$, diclorobenzoilo (DCB), difluorobenzoilo (DFB), carboxilato de piridinilo (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo protector amino, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono; e

R^2 é OH, NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, um grupo protector carboxi, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono, e

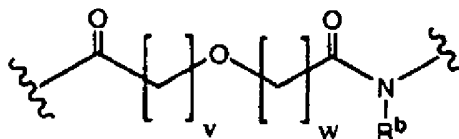
K(L) é um resíduo de lisina unido a um *linker* L em que L é capaz de formar uma ligação covalente com uma cadeia lateral de aminoácido num local de combinação de um anticorpo.

Em algumas formas de realização, K(L) é



em que L é uma fracção de *linker* que tem a fórmula -X-Y-Z-, em que:

X é:

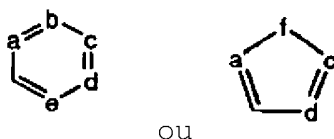


em que v e w são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é 6-12 átomos;

Y é um grupo de reconhecimento que compreende pelo menos uma estrutura de anel; e

Z é um grupo reactivo que é capaz de formar uma ligação covalente com uma cadeia lateral de aminoácido num local de combinação de um anticorpo contra aldolase.

Em algumas formas de realização, Y tem a estrutura opcionalmente substituída:



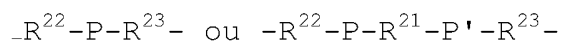
em que a, b, c, d, e e são independentemente carbono ou azoto; f é carbono, azoto, oxigénio, ou enxofre;

Y é unido a X e Z independentemente em quaisquer duas posições de anel de valência suficiente; e não mais que quatro de a, b, c, d, e, ou f são simultaneamente azoto.

Em algumas formas de realização, Z é seleccionado do grupo que consiste em substituído 1,3-dicetonas ou acilo beta-lactamas.

Em algumas formas de realização, Z tem a estrutura: em que q = 0, 1, 2, 3, 4, ou 5. Em outras formas de realização, q = 1, 2, ou 3.

Em algumas formas de realização de compostos de Fórmula I, X é:



em que:

P e P' são independentemente seleccionados do grupo que consiste em óxidos de polioxiálquileno tais como óxido de polietileno, polietiloxazolina, poli-N-vinil pirrolidona, álcool polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, polihidroxietilmetacrilato e poliacrilamida, poliaminas que têm grupos amina na estrutura principal de polímero ou nas cadeias laterais de polímero, tais como polilisina, poliornitina, poliarginina, e polihistidina, poliaminas não

peptídicas tais como poliaminoestireno, poliaminoacrilato, poli(N-metil aminoacrilato), poli(N-etilaminoacrilato), poli (N,N-dimetil aminoacrilato), poli(N,N-dietilaminoacrilato), poli(aminometacrilato), poli(N-metil aminometacrilato), poli(N-etil aminometacrilato), poli(N,N-dimetil aminometacrilato), poli(N,N-dietil aminometacrilato), poli(etilenoimina), polímeros de aminas quaternárias, tais como poli(cloreto de N,N,N-trimetilaminoacrilato), poli(cloreto de metiacrilamidopropiltrimetilo de amónio), proteoglicanas tais como condroitin sulfato-A (4-sulfato) condroitin sulfato-C (6-sulfato) e condroitin sulfato-B, polipéptidos tais como poliserina, politreonina, poliglutamina, polissacáridos naturais ou sintéticos tais como quitosana, hidroxietil celulose, e lípidos;

R^{21} , R^{22} , e R^{23} são cada um independentemente uma ligação covalente, -O- -S-, -NR^b-, amida, alquilenos C₁₋₅₀ substituído ou não substituído de cadeia linear ou ramificada, ou heteroalquilenos C₁₋₅₀ substituído ou não substituído de cadeia linear ou ramificada;

R^b é hidrogénio, alquilo C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquilo C₀₋₆ substituído ou não substituído; e R^{21} , R^{22} , e R^{23} são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X permanece aproximadamente 200 átomos ou menos.

Em algumas formas de realização de compostos de Fórmula I, X é unido a um resíduo de aminoácido em [agente direccionado AA], e é um -R²²-[CH₂-CH₂-O]_t-R²³-, -R²²-cicloalquil-R²³-, -R²²-aril-R²³-, ou -R²²-heterociclil-R²³- opcionalmente substituído, em que t é 0 a 50.

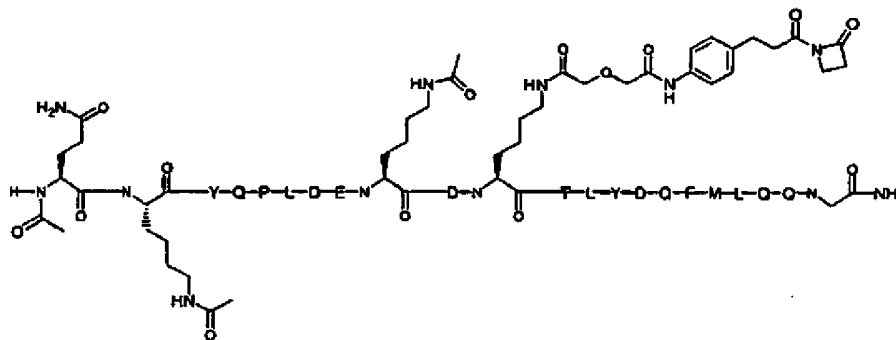
Em algumas formas de realização de compostos de Fórmula I, R^{22} é -(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-O-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(S)-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-NR^b-

$(\text{CH}_2)_v-$, $-(\text{CH}_2)_u-\text{NR}^b-(\text{CH}_2)_v-$, $-(\text{CH}_2)_u-\text{O}-(\text{CH}_2)_v-$, $-(\text{CH}_2)_u-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{CH}_2)_v-$, $-(\text{CH}_2)_u-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{NR}^b-(\text{CH}_2)_v-$, ou $-(\text{CH}_2)_u-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)-\text{O}-(\text{CH}_2)_v-$, em que u e v são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20.

Em algumas formas de realização de compostos de Fórmula I, R^{21} e R^{23} são independentemente $-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_v-$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^b-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^b-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^b-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{NR}^b-(\text{CH}_2)_s-$, ou $-(\text{CH}_2)_r-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$, em que r , s , e v são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20.

Em algumas formas de realização, de Fórmula I, se $t > 1$ ou se X é $-\text{R}^{22}-[\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_t-\text{R}^{23}-$, $-\text{R}^{22}-\text{cicloalquil}-\text{R}^{23}$, $-\text{R}^{22}-\text{aril}-\text{R}^{23}-$, ou $-\text{R}^{22}-\text{heterociclil}-\text{R}^{23}-$, Y está presente.

Os compostos exemplares de acordo com a Fórmula I, em que R^1 é $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ou DFB, R^2 é $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, e a porção X da fracção de *linker* é "O" PEG, incluem:



Outro aspecto da invenção, ilustrado na Fórmula II, é um composto direccionado AA que compreende um agente direccionado AA covalentemente ligado a um local de combinação de um Anticorpo via um *linker* interveniente L' . A porção de anticorpo de um composto direccionado AA pode incluir todo o anticorpo (comprimento total), fragmentos de anticorpo únicos, ou quaisquer outras formas de um anticorpo como este termo é utilizado no presente documento. Numa forma de realização, o anticorpo é uma

versão humanizada de um anticorpo contra aldolase murina que compreende uma região constante de um anticorpo IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE humano. Em outra forma de realização, o anticorpo é um anticorpo quimérico que compreende a região variável de um anticorpo contra aldolase murina e uma região constante de um anticorpo IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE humano. Numa forma de realização adicional, o anticorpo é uma versão completamente humana de um anticorpo contra aldolase murina que compreende uma sequência de polipéptidos de anticorpo IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE humano natural ou nativo

Anticorpo - L' - [agente direccionado AA] (II)

em que:

[agente direccionado AA] é um péptido da fórmula:

R^1 -Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LYD QFM LQQ G- R^2 ; (SEQ ID NO:43) em que

R^1 é CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(O)C_6H_5$, $C(O)CH_2CH_2(CH_2CH_2O)_{1-5}Me$, diclorobenzoilo (DCB), difluorobenzoilo (DFB), carboxilato de piridinilo (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo protector amino, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono; e

R^2 é OH, NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, um grupo protector carboxi, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono, e

L' é uma fracção de *linker* que tem a fórmula -X-Y-Z', em que:

X é um polímero biologicamente compatível ou copolímero em bloco unido a um dos resíduos que compreende um agente direccionado AA;

Y é um grupo de reconhecimento opcionalmente presente que compreende pelo menos uma estrutura de anel; e

Z é um grupo que é covalentemente ligado a uma cadeia lateral num local de combinação de um anticorpo; e sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisómeros, e solvatos dos mesmos.

Nas sequências de péptidos colocadas em lista, os resíduos de aminoácidos não padrão são incluídos dentro de parênteses. Em alguns casos, a terminação amino de um péptido é unido a um dos seguintes grupos de capeamento: diclorobenzoilo (DCB), difluorobenzoilo (DFB), carboxilato de piridinilo (PyC) ou amido-2-PEG.

Em algumas formas de realização de compostos de Fórmula II, X é:

- R²²-P-R²³- ou -R²²-P-R²¹-P'-R²³- em que:

P e P' são independentemente seleccionados do grupo que consiste em óxidos de polioxiálquileno tais como óxido de polietileno, polietiloxazolina, poli-N-vinil pirrolidona, álcool polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, polihidroxietilmetacrilato e poliacrilamida, poliaminas que têm grupos amina na estrutura principal de polímero ou nas cadeias laterais de polímero, tais como potilisina, poliornitina, poliarginina, e polihistidina, poliaminas não peptídicas tais como poliaminoestireno, poliaminoacrilato, poli(N-metil aminoacrilato), poli(N-etilaminoacrilato), poli (N,N-dimetil aminoacrilato), poli(N,N-dietilaminoacrilato), poli(aminometacrilato), poli(N-metil aminometacrilato), poli(N-etil aminometacrilato), poli(N,N-dimetil aminometacrilato), poli(N,N-dietil aminometacrilato), poli(etilenoimina), polímeros de aminas quaternárias, tais como poli(cloreto de N,N,N-trimetilaminoacrilato), poli(cloreto de metiacrilamidopropiltrimetilo de

amónio), proteoglicanas tais como condroitin sulfato-A (4-sulfato) condroitin sulfato-C (6-sulfato) e condroitin sulfato-B, polipéptidos tais como poliserina, politreonina, poliglutamina, polissacáridos naturais ou sintéticos tais como quitosana, hidroxietil celulose, e lípidos;

R^{21} , R^{22} , e R^{23} são cada um independentemente uma ligação covalente, -O-, -S-, -NR^b-, alquilenos C₁₋₅₀ substituído ou não substituído de cadeia linear ou ramificada, ou heteroalquilenos C₁₋₅₀ substituído ou não substituído de cadeia linear ou ramificada;

R^b é hidrogénio, alquilo C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquilo C₀₋₆ substituído ou não substituído; e R^{21} , R^{22} , e R^{23} são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X permanece aproximadamente 200 átomos ou menos.

Em algumas formas de realização de compostos de Fórmula II, X é unido a um resíduo de aminoácido em [agente direccionado AA], e é opcionalmente substituído -R²²-[CH₂-CH₂-O]_t-R²³-, -R²²-cicloalquil-R²³-, -R²²-aril-R²³-, ou -R²²-heterociclil-R²³-, em que t é 0 a 50.

Em algumas formas de realização de compostos de Fórmula II, R^{22} é -(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-O-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(S)-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-S(O)₀₋₂-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-S(O)₀₋₂-NR^b-(CH₂)_v-, ou -(CH₂)_u-P(O)(OR^b)-O-(CH₂)_v-, em que u e v são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20.

Em algumas formas de realização de compostos de Fórmula II, R^{21} e R^{23} são independentemente -(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-C(O)-O-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-C(S)-NR^b-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-C(O)-NR^b-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-NR^b-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-S(O)₀₋₂-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-S(O)₀₋₂-NR^b-

$(\text{CH}_2)_s-$, ou $-(\text{CH}_2)_r-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$, em que r , s , e v são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20.

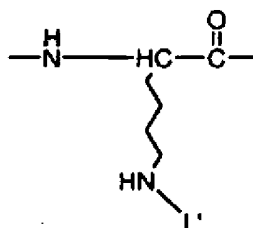
Alguns aspectos da invenção proporcionam um composto da fórmula:

$\text{R}^1-\text{Q}(\text{AcK})\text{Y QPL DE}(\text{AcK}) \text{DK}(\text{L}')\text{T LYD QFM LQQ G}-\text{R}^2$; (SEQ ID NO: 139) em que

R^1 é CH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-5}\text{Me}$, diclorobenzoilo (DCB), difluorobenzoilo (DFB), carboxilato de piridinilo (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo protector amino, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono; e R^2 é OH , NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$, NHCH_2CH_3 , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, NHC_6H_5 , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, NHOCH_3 , $\text{NHOCH}_2\text{CH}_3$, um grupo protector carboxi, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono, e

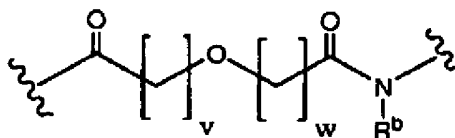
$\text{K}(\text{L}')$ é um resíduo de lisina unido a um *linker* L' em que L é covalente ligado com uma cadeia lateral de aminoácido num local de combinação de um anticorpo.

Em algumas formas de realização, $\text{K}(\text{L}')$ é



L' é uma fracção de *linker* que tem a fórmula $-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}'-$, em que:

X é:

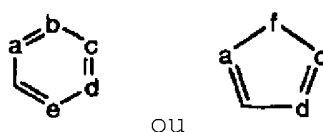


em que v e w são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é 6-12 átomos;

Y é um grupo de reconhecimento que compreende pelo menos uma estrutura de anel; e

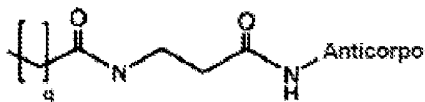
Z' é uma fracção de união que compreende uma ligação covalente a uma cadeia lateral de aminoácido num local de combinação de um anticorpo.

Em algumas formas de realização, Y tem a estrutura opcionalmente substituída:

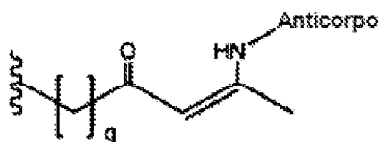


em que a, b, c, d, e são independentemente carbono ou azoto; f é carbono, azoto, oxigénio, ou enxofre; Y é unido a X e Z' independentemente em quaisquer duas posições de anel de valência suficiente; e não mais que quatro de a, b, c, d, e, ou f são simultaneamente azoto.

Em algumas formas de realização, Z' tem a estrutura:



ou



Em que $q = 0, 1, 2, 3, 4$, ou 5 e -N-Anticorpo refere-se a uma ligação covalente a uma cadeia lateral de aminoácido num local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino. Em outros aspectos, $q = 1, 2$ ou 3 .

Outro aspecto da invenção, ilustrado na Fórmula III, é um composto direccionado AA em que dois agentes direccionados AA, que podem ser o mesmo ou diferentes, são covalentemente ligados cada um a um local de combinação de um anticorpo. A porção de anticorpo de um composto

direccionado AA pode incluir todo o anticorpo (comprimento total), fragmentos de anticorpo únicos, ou quaisquer outras formas de um anticorpo como este termo é utilizado no presente documento. Numa forma de realização, o anticorpo é uma versão humanizada de um anticorpo contra aldolase murina que compreende uma região constante de um anticorpo IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE humano. Em outra forma de realização, o anticorpo é um anticorpo quimérico que compreende a região variável de um anticorpo contra aldolase murina e uma região constante de um anticorpo IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE humano. Numa forma de realização adicional, o anticorpo é uma versão completamente humana de um anticorpo contra aldolase murina que compreende uma sequência de polipéptidos de anticorpo IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE humano natural ou nativo.

Anticorpo[-L'-[agente direccionado AA]]₂ (III)

em que:

[agente direccionado AA], Anticorpo, e L' são como foram definidos de acordo com a Fórmula II.

Também proporcionados são métodos de distribuição ou administração de compostos direccionados AA da invenção e métodos de tratamento utilizando compostos direccionados AA da invenção. Por exemplo, os métodos de tratamento (que inclui a prevenção) de uma doença ou patologia associada a angiogénese anormal num indivíduo incluem a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto direccionado AA da invenção ao indivíduo. As doenças e patologias que podem ser tratadas incluem cancro, artrite, hipertensão, doença renal, psoríase, angiogénese do olho associada a distúrbio ocular, infecção ou intervenção cirúrgica, degeneração macular, retinopatia diabética, e similares.

Outro aspecto da invenção inclui métodos de utilização de compostos direccionados AA da invenção para propósitos de diagnóstico. Por exemplo, os compostos direccionados AA

podem ser utilizados para o diagnóstico de uma doença ou patologia associada a angiogénese anormal, que inclui cancro, artrite, psoríase, angiogénese do olho associada a um distúrbio ocular, infecção ou intervenção cirúrgica, degeneração macular, retinopatia diabética, e similares.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIGURA 1 ilustra uma forma de realização de acordo com a Fórmula II ou Fórmula III

A FIGURA 2 ilustra uma forma de realização de acordo com a Fórmula II ou Fórmula III

A FIGURA 3 ilustra uma forma de realização de acordo com a Fórmula II ou Fórmula III

As FIGURAS 4A e 4b cada ilustram uma forma de realização de acordo com a Fórmula II ou Fórmula III.

As FIGURAS 5A e 5b cada ilustram uma forma de realização de acordo com a Fórmula II ou Fórmula III.

As FIGURAS 6A e a FIGURA 6B ilustram a síntese em fase sólida de conjugados de agente direccionado-*linker* da presente invenção.

A FIGURA 7A ilustra o alinhamento de sequência de aminoácidos dos domínios variáveis de m38c2, h38c2, e linhas germinais humanas. As regiões de *Framework* (FR) e regiões de determinação de complementaridade (CDR) são definidas de acordo com Kabat *et al.* Os asteriscos marcam as diferenças entre m38c2 e h38c2 ou entre h38c2 e as linhas germinais humanas. A FIGURA 7B ilustra a sequência de aminoácidos das cadeias leve e pesada (SEQ ID NOs:189 e 190, respectivamente) de uma forma de realização de uma IgG1 38c2 humanizada.

A FIGURA 8 mostra várias estruturas que podem servir como grupos reactivos *linkers*. As estruturas A-C formam ligações covalentes reversíveis com grupos nucleofílicos reactivos acessíveis na superfície (por exemplo, cadeia

lateral de lisina ou cisteína) de um local de combinação de um anticorpo. R'_1 , R'_2 , R'_3 , e R_4 em estruturas A-C representam substituintes que incluem, por exemplo, C, H, N, O, P, S, halogéneo (F, Cl, Br, I) ou um sal dos mesmos. X é N, C, ou qualquer outro heteroátomo. Estes substituintes podem também incluir um grupo tal como um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, oxoalquilo, oxoalcenilo, oxoalcinilo, aminoalquilo, aminoalcenilo, aminoalcinilo, sulfoalquilo, sulfoalcenilo, ou sulfoalcinilo, grupo fosfoalquilo, fosfoalcenilo, fosfoalcinilo. R'_2 e R'_3 poderiam ser cíclicos como é exemplificado nas estruturas B e C enquanto X poderia ser um heteroátomo. Por exemplo, a estrutura A poderia formar uma ligação covalente irreversível com um nucleófilo reactivo se X é N e se R'_1 e R_3 formam parte de uma estrutura cíclica. As estruturas D-G podem formar ligações covalentes não reversíveis com grupos nucleofílicos reactivos num local de combinação de um anticorpo. Nestas estruturas, R''_1 e R''_2 representam C, O, N, haleto ou grupos abandonantes tais como mesilo ou tosilo.

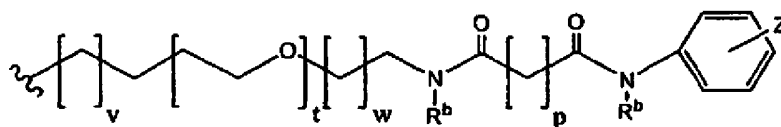
A FIGURA 9 mostra vários electrófilos que são adequados para a modificação reactiva com uma cadeia lateral de aminoácido reactiva num local de combinação de um anticorpo e assim podem servir como grupos reactivos *linkers*. Chave: (a) beta-lactama de acilo; (B) dicetona simples; (C) éster activo de succinimida; (D) maleimida; (E) haloacetamida com *linker*, (F) halocetona; (G) ciclohexil dicetona; e (H) aldeído. A linha sinuosa indica o ponto de união ao resto do *linker* ou agente direccionado. X refere-se a um halogéneo.

A FIGURA 10 mostra a adição de uma cadeia lateral nucleofílica ("nu") num local de combinação de anticorpo a compostos A-G na FIGURA 8. O Anticorpo- Nu- refere-se a uma ligação covalente a uma cadeia lateral de aminoácido que

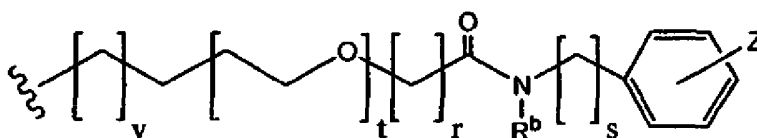
carrega um nucleófilo num local de combinação de um anticorpo.

A FIGURA 11 mostra a adição de uma cadeia lateral nucleofílica num anticorpo combinando a compostos A-H na FIGURA 9. O Anticorpo- Nu- refere-se a uma ligação covalente a uma cadeia lateral de aminoácido que carrega um nucleófilo num local de combinação de um anticorpo.

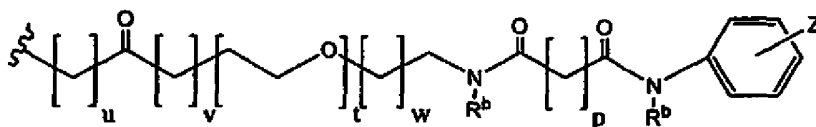
A FIGURA 12 mostra uma síntese de:



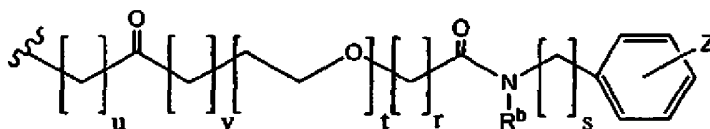
A FIGURA 13 mostra uma síntese de:



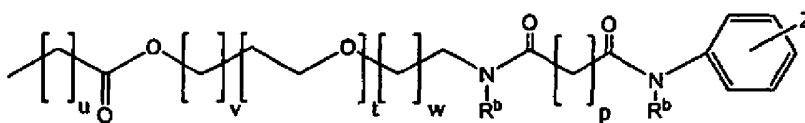
A FIGURA 14 mostra uma síntese de:



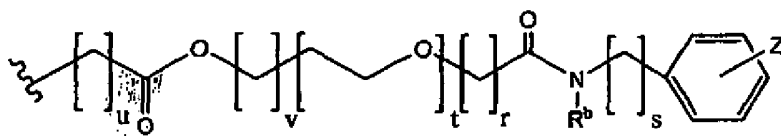
A FIGURA 15 mostra uma síntese de:



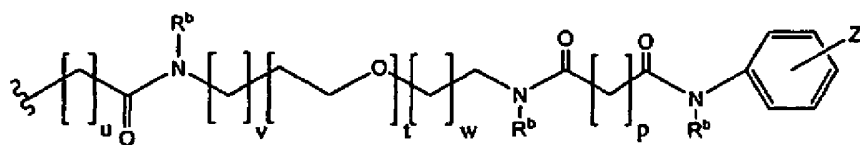
A FIGURA 16 mostra uma síntese de:



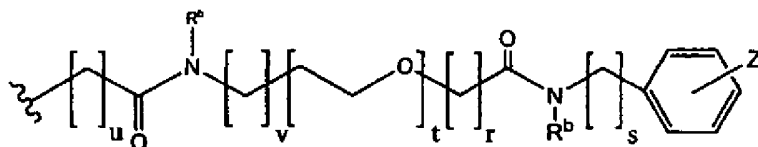
A FIGURA 17 mostra uma síntese de:



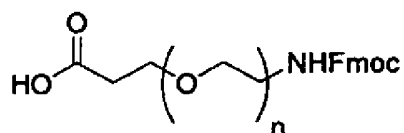
A FIGURA 18 mostra uma síntese de:



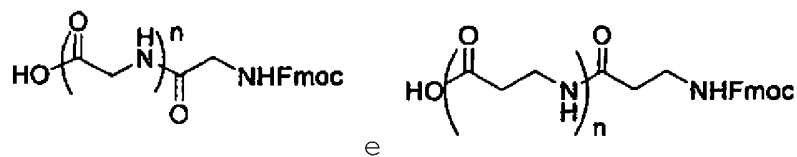
A FIGURA 19 mostra uma síntese de:



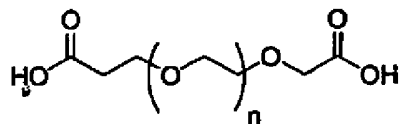
A FIGURA 20 mostra uma síntese de:



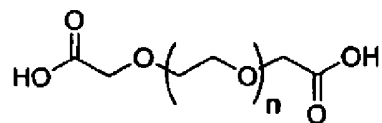
A FIGURA 21 mostra sínteses de:



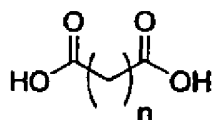
A FIGURA 22 mostra uma síntese de:



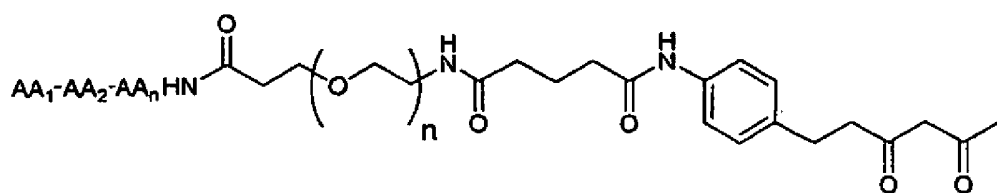
A FIGURA 23 mostra uma síntese de:



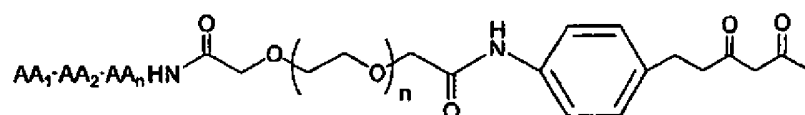
A FIGURA 24 mostra uma síntese de:



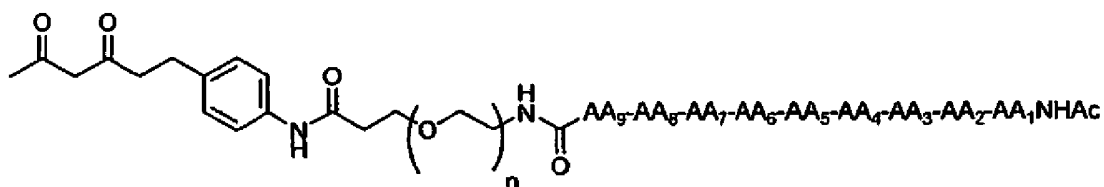
A FIGURA 25 mostra uma síntese de:



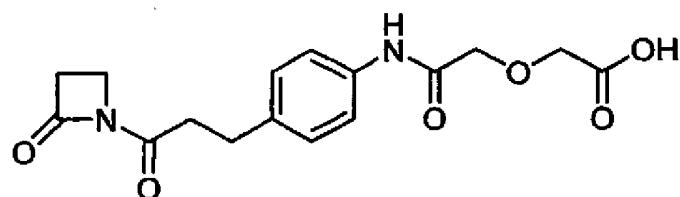
A FIGURA 26 mostra uma síntese de:



A FIGURA 27 mostra uma síntese de:



A FIGURA 28 mostra uma síntese de:



A FIGURA 29 ilustra uma forma de realização da invenção.

A FIGURA 30 ilustra uma forma de realização da invenção.

A FIGURA 31 ilustra uma forma de realização da invenção.

A FIGURA 32 ilustra uma forma de realização da invenção.

A FIGURA 33 ilustra uma forma de realização da invenção.

A FIGURA 34 ilustra uma forma de realização da invenção.

A FIGURA 35 ilustra uma forma de realização da invenção.

A FIGURA 36 ilustra uma forma de realização da invenção.

A FIGURA 37 ilustra uma forma de realização da invenção.

A FIGURA 38 ilustra uma forma de realização da invenção.

A FIGURA 39 ilustra uma forma de realização da invenção.

A FIGURA 40 ilustra uma forma de realização da invenção.

A FIGURA 41 ilustra uma forma de realização da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

As seguintes abreviações, termos e frases são utilizados no presente documento como são definidos a seguir.

Quadro 1: Abreviações de aminoácidos

Aminoácido	Abreviação de uma letra	Abreviação de três letras ou outras abreviações
Alanina	A	Ala
Arginina	R	Arg
Asparagina	N	Asn
Ácido aspártico	D	Asp
Cisteína	C	Cys
Ácido glutâmico	E	Glu
Glutamina	Q	Gln
Glicina	G	Gly
Histidina	H	His
Isoleucina	I	Ile
Leucina	L	Leu

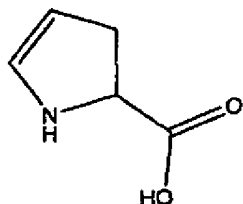
(continuação)

Aminoácido	Abreviação de uma letra	Abreviação de três letras ou outras abreviações
Lisina	K	Lys
Metionina	M	Met
Fenilalanina	F	Phe
Prolina	P	Pro
Serina	S	Ser
Treonina	T	Thr
Triptofano	W	Trp
Tirosina	Y	Tyr
Valina	V	Val
Deshidroprolina	-	DHP
Hidroxiprolina	-	HP
Homociclohexil alanina	-	HChA
Homofenil alanina		HF
Tiazolil alanina		ThA
Norvalina		Nva
Homoleucina		HL
Épsilon acil lisina		AcK
4-benzoil fenilalanina		BPA
4-Carboxi fenilalanina		(CO ₂ H)F: também: CF
Épsilon cloro benzil carbamato lisina		(ClBnCarbamato)K: também: CbcK
Ácido diaminobutírico		Dab
Ácido diaminopropiônico		Dap
4-Nitro fenilalanina		NO ₂ F: também: NF
(2S,4R)-4-Hidroxiprolina		BnHP
Nictinil lisina		NicK
Tienil alanina		TA

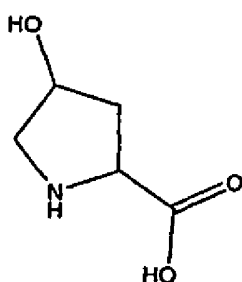
Toda cadeia lateral que carrega amino de um agente direccionado pode ser terminada por R¹ como é definido no presente documento. Toda cadeia lateral que carrega

COOH/COO⁻ de um agente direccionado pode ser terminada por R² como é definido no presente documento.

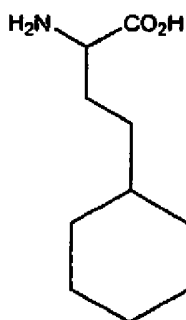
Deshidroprolina ou DHP refere-se a



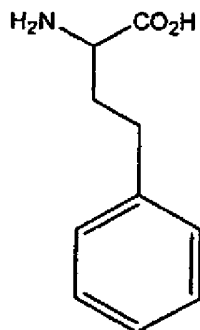
Hidroxirolina ou HP refere-se a:



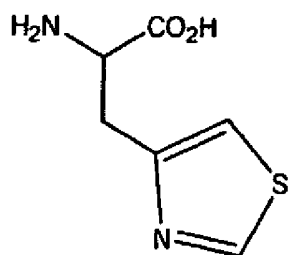
Homociclohexil alanina ou HChA refere-se a:



Homofenil alanina ou HF refere-se a:

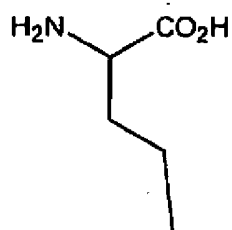


Tiazolil alanina ou ThA refere-se a:

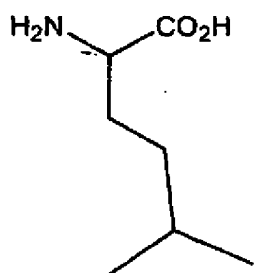


Norvalina ou Nva refere-se a:

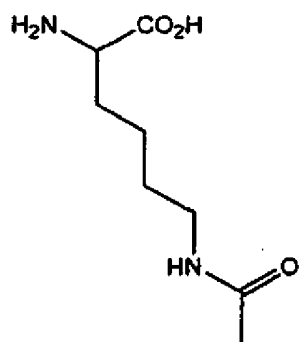
1



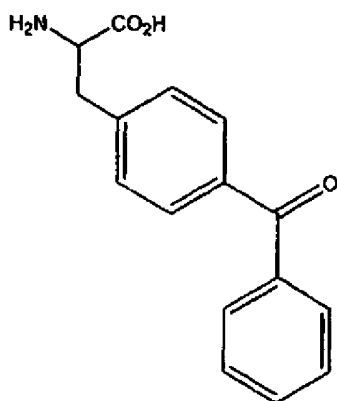
Homoleucina ou HL refere-se a:



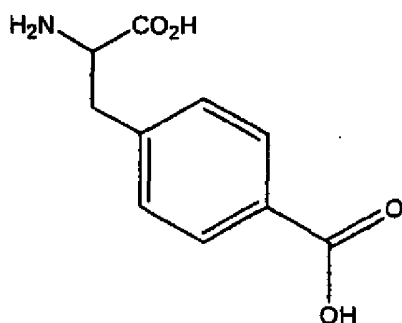
Épsilon acil lisina ou AcK refere-se a:



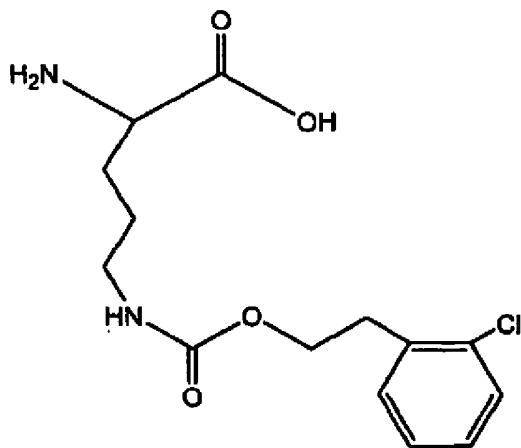
4-benzoil fenilalanina ou BPA refere-se a:



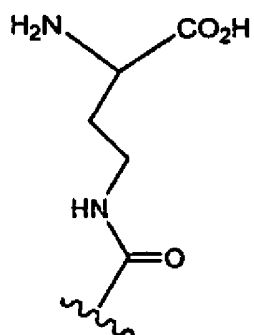
4-Carboxi fenilalanina ou (CO₂H)F ou CF refere-se a:



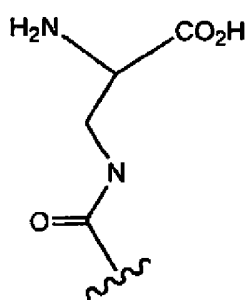
Épsilon cloro benzil carbamato lisina ou
(CIBnCarbamato)K ou CbcK refere-se a:



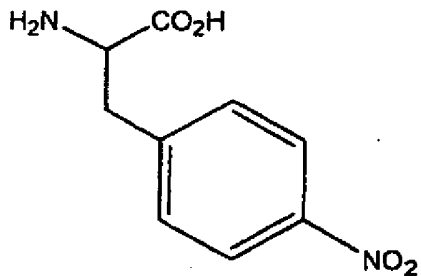
Ácido diaminobutírico ou Dab refere-se a:



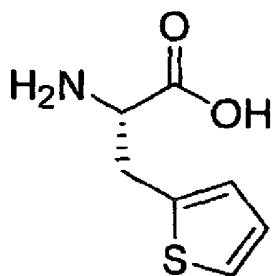
Ácido diaminopropiónico ou Dap refere-se a:



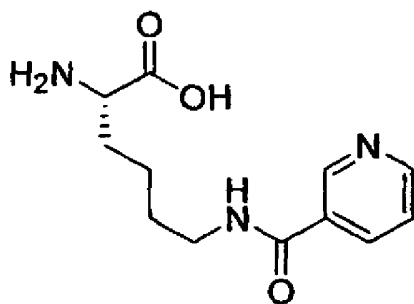
4-Nitro fenilalanina ou NO2F ou NF refere-se a:



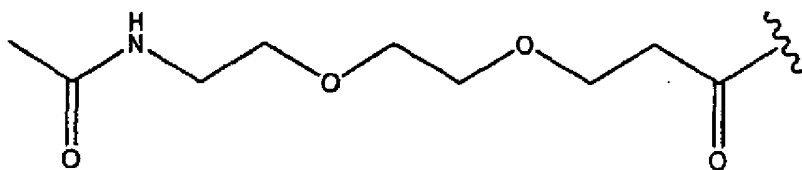
Tienil alanina ou TA refere-se a



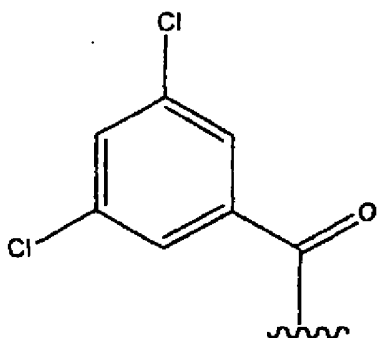
Nicotinil lisina (NicK) refere-se a:



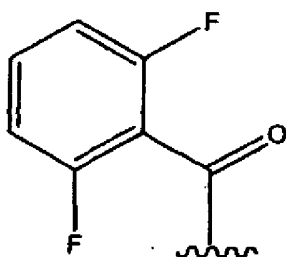
Amido 2-PEG refere-se a:



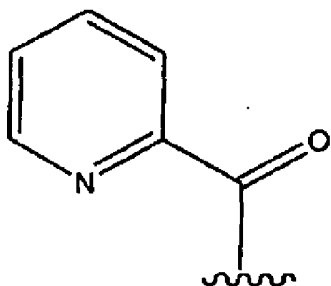
Diclorobenzoilo ou DCB refere-se a:



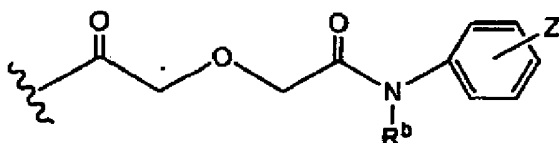
Difluorobenzoilo ou DFB refere-se a:



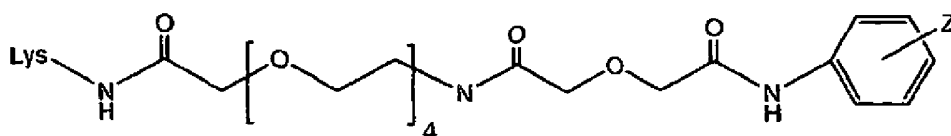
Carboxilato de piridinilo ou PyC refere-se a:



"O" PEG ou OP refere-se a:



"4" PEG ou 4P refere-se a:



mostrado unido a um resíduo de lisina.

A não ser que indicado de outra maneira por um prefixo "D", por exemplo, D-Ala ou N-Me-D-Ile, a estereoquímica do carbono alfa dos aminoácidos e resíduos de aminoacilo em péptidos descrita nesta memória descritiva e nas reivindicações apenas é a configuração natural ou "L". As designações "R" e "S" de Cahn-Ingold-Prelog são utilizadas para especificar a estereoquímica de centros quirais em certos substituintes acilo na terminação N dos péptidos. A designação "R,S" destina-se a indicar uma mistura racémica das duas formas enantioméricas. Esta nomenclatura segue essa descrita em R. S. Cahn, *et al.*, *Angew. Chem. Int Ed. Engl.*, 5:385-415 (1966).

"Polipéptido," "péptido," e "proteína" são utilizados intercambiavelmente para referir-se a um polímero de resíduos de aminoácido. Como são utilizados no presente documento, estes termos aplicam-se a polímeros de aminoácidos em que um ou mais resíduos de aminoácidos é um

análogo químico artificial de um aminoácido de ocorrência natural correspondente. Estes termos também se aplicam a polímeros de aminoácidos de ocorrência natural. Os aminoácidos podem ser na forma L ou D contanto que a função de ligação do péptido seja mantida. Os péptidos podem ser cíclicos, que têm uma ligação intramolecular entre dois aminoácidos não adjacentes dentro do péptido, por exemplo, ciclização de estrutura principal a estrutura principal, cadeia lateral a estrutura principal e cadeia lateral a cadeia lateral. Os péptidos cíclicos podem ser preparados por meio de métodos bem conhecidos no estado da técnica. Veja-se, por exemplo, Patente US N° 6.013.625.

Todas as sequências de péptidos são escritas de acordo com a convenção aceita geralmente de acordo com a qual o resíduo de aminoácido alfa-N-terminal está na esquerda e o resíduo de aminoácido alfa-C-terminal está na direita. Como é utilizado no presente documento, o termo "terminação N" refere-se ao grupo alfa-amino livre de um aminoácido num péptido, e o termo "terminação C" refere-se à terminação ácido α -carboxílico livre de um aminoácido num péptido. Um péptido que é terminado em N com um grupo refere-se a um péptido que carrega um grupo no alfa-amino azoto do resíduo de aminoácido N-terminal. Um aminoácido que é terminado em N com um grupo refere-se a um aminoácido que carrega um grupo no alfa-amino azoto.

"Substancialmente homólogo" significa pelo menos aproximadamente 75% (preferentemente pelo menos aproximadamente 80%, e mais preferentemente pelo menos aproximadamente 90% ou mais preferentemente pelo menos aproximadamente 95%, dos resíduos de aminoácidos de correspondência sobre o comprimento definido das sequências de péptidos. As sequências substancialmente homólogas incluem sequências que compartilham pelo menos 65% do resíduos de aminoácidos sobre seu comprimento, e pelo menos 10% das sequências não compartilhadas sendo substituições

conservativas. As sequências que são substancialmente homólogas podem ser identificadas pela comparação das sequências utilizando software padrão disponível em bancos de dados de sequências, tais como programas BLAST disponíveis do National Cancer Center for Biotechnology Information em nchi.nlm.nih.gov.

Em geral, "substituído" refere-se a um grupo como é definido a seguir em que uma ou mais ligações a um átomo de hidrogénio contido no mesmo são substituídos por uma ligação a átomos não de hidrogénio ou não de carbono tais como, mas não são limitados a, um átomo de halogéneo tal como F, Cl, Br, e I; um átomo de oxigénio em grupos tais como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, e grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tais como grupos tiol, grupos sulfeto de alquilo e arilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo, e grupos sulfóxido; um átomo de azoto em grupos tais como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas, e enaminas; um átomo de silício em grupos tais como em grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo, e grupos triarilsililo; e outros heteroátomos em vários outros grupos. Os grupos alquilo substituídos e também grupos cicloalquilo substituídos e outros também incluem grupos em que uma ou mais ligações a um átomo de carbono(s) ou hidrogénio(s) é substituído por uma ligação a um heteroátomo tal como oxigénio em carbonilo, carboxilo, e grupos éster; azoto em grupos tais como iminas, oximas, hidrazonas, e nitrilos. Como é utilizado no presente documento, um grupo que é "opcionalmente substituído" pode ser substituído ou não substituído. Assim, por exemplo, "alquilo opcionalmente substituído" refere-se a tanto grupos alquilo substituídos como grupos alquilo não substituídos.

A frase "alquilo não substituído" refere-se a grupos alquilo que não contêm heteroátomos. Assim, a frase inclui grupos alquilo de cadeia linear tais como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo e similares. A frase também inclui isómeros de cadeia ramificada de grupos alquilo de cadeia linear, que incluem, mas não são limitados a, os seguintes que são proporcionados por meio de exemplo: $\text{-CH(CH}_3)_2$, $\text{-CH(CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{-CH(CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{-C(CH}_3)_3$, $\text{-C(CH}_2\text{CH}_3)_3$, $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$, $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{-CH}_2\text{C(CH}_3)_3$, $\text{-CH}_2\text{C(CH}_2\text{CH}_3)_3$, $\text{-CH(CH}_3)\text{CH(CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{C(CH}_3)_3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{C(CH}_2\text{CH}_3)_3$, $\text{-CH(CH}_3)\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$, $\text{-CH(CH}_3)\text{CH(CH}_3)\text{CH(CH}_3)_2$, $\text{-CH(CH}_2\text{CH}_3)\text{CH(CH}_3)\text{CH(CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, e outros. A frase não inclui grupos cicloalquilo. Assim, a frase grupos alquilo não substituídos inclui grupos alquilo primários, grupos alquilo secundários, e grupos alquilo terciários. Os grupos alquilo não substituídos podem estar ligados a um ou mais átomo(s) de carbono, átomo(s) de oxigénio, átomo(s) de azoto, e/ou átomo(s) de enxofre no composto parental. Possíveis grupos alquilo não substituídos incluem grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada que têm de 1 a 20 átomos de carbono. Alternativamente, tais grupos alquilo não substituídos têm desde 1 até 10 átomos de carbono ou são grupos alquilo de cadeia curta que têm desde 1 até aproximadamente 6 átomos de carbono. Outros grupos alquilo não substituídos incluem grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada que têm desde 1 até 3 átomos de carbono e incluem metilo, etilo, propilo, e $\text{-CH(CH}_3)_2$.

A frase "alquilo substituído" refere-se a um alquilo grupo em que uma ou mais ligações a um carbono(s) ou hidrogénio (s) são substituídos por uma ligação a átomos não hidrogénio e não carbono tais como, mas não são limitados a, um átomo de halogéneo em haletos tais como F,

Cl, Br, e I; um átomo de oxigénio em grupos tais como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, e grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tais como grupos tiol, grupos sulfeto de alquilo e arilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo, e grupos sulfóxido; um átomo de azoto em grupos tais como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas, e enaminas; um átomo de silício em grupos tais como em grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo, e grupos triarilsililo; e outros heteroátomos em vários outros grupos. Os grupos alquilo substituídos também incluem grupos em que uma ou mais ligações a um(ns) átomo(s) carbono ou hidrogénio é substituído por uma ligação a um heteroátomo tal como oxigénio em carbonilo, carboxilo, e grupos éster; azoto em grupos tais como iminas, oximas, hidrazonas, e nitrilos. Os grupos alquilo substituídos incluem, entre outros, grupos alquilo em que uma ou mais ligações a um átomo de carbono ou de hidrogénio é/são substituído(s) por uma ou mais ligações a átomos de flúor. Um exemplo de um grupo alquilo substituído é o grupo trifluorometilo e outros grupos alquilo que contêm o grupo trifluorometilo. Outros grupos alquilo incluem aqueles em que uma ou mais ligações a um átomo de carbono ou de hidrogénio é substituída por uma ligação a um átomo de oxigénio tal que o grupo alquilo substituído contém um grupo hidroxilo, alcoxi, ariloxi, ou grupo heterocicliloxi. Ainda outros grupos alquilo incluem grupos alquilo que têm um grupo amina, alquilamina, dialquilamina, arilamina, (alquil)(aril)amina, diarilamina, heterociclilamina, (alquil)(heterociclil)amina, (aril)(heterociclil)amina, ou diheterociclilamina.

A frase "alquilenos não substituídos" refere-se a um grupo alquilo não substituído divalente como foi definido anteriormente. Assim metileno, etileno, e propileno são cada um exemplos de alquilenos não substituídos. A frase

"alquilenos substituídos" refere-se a um grupo alquilo substituído divalente como foi definido anteriormente. Os grupos alquilenos de cadeia curta substituídos ou não substituídos têm desde 1 até aproximadamente 6 carbonos.

A frase "cicloalquilo não substituído" refere-se a grupos alquilo cíclicos tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, e ciclooctilo e tais anéis substituídos com grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada como foi definido anteriormente. A frase também inclui grupos alquilo policíclicos tais como, mas não são limitados a, adamantilo, norbornilo, e biciclo[2,2.2]octilo e similares, bem como tais anéis substituídos com grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada como foi definido anteriormente. Assim, a frase incluiria grupos metilciclohexilo entre outros. A frase não inclui grupos alquilo cíclicos que contêm heteroátomos. Os grupos cicloalquilo não substituídos podem estar ligados a um ou mais átomo(s) de carbono, átomo(s) de oxigénio, átomo(s) de azoto, e/ou átomo(s) de enxofre no composto parental. Em algumas formas de realização, grupos não cicloalquilo substituídos têm desde 3 até 20 átomos de carbono. Em outras formas de realização, tais grupos alquilo não substituídos têm desde 3 até 8 átomos de carbono enquanto em outros, tais grupos têm desde 3 até 7 átomos de carbono.

A frase "cicloalquilo substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos cicloalquilo não substituídos que grupos alquilo substituídos têm com respeito a grupos alquilo não substituídos. Assim, a frase inclui, mas não é limitada a, grupos oxociclohexilo, clorociclohexilo, hidroxiciclopentilo, e clorometilciclohexilo.

A frase "arilo não substituído" refere-se a grupos arilo que não contêm heteroátomos. Assim a frase inclui, mas não é limitada a, grupos tais como fenilo, bifenilo,

antracênilo, e naftenilo por meio de exemplo. Embora a frase "arilo não substituído" inclua grupos que contêm anéis condensados tais como naftaleno, não inclui grupos arilo que têm outros grupos tais como grupos alquilo ou halo ligados a um dos membros de anel, como grupos arilo tais como tolilo são considerados no presente documento por ser grupos arilo substituídos como será descrito a seguir. Tipicamente, um arilo não substituído pode ser um arilo de cadeia curta, que tem desde 6 até aproximadamente 10 átomos de carbono. Um não grupo arilo substituído é fenilo. Os grupos não arilo substituídos podem estar ligados a um ou mais átomo(s) de carbono, átomo(s) de oxigênio, átomo(s) de azoto, e/ou átomo(s) de enxofre no composto parental, no entanto.

A frase "grupo arilo substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos arilo não substituídos que os grupos alquilo substituídos têm com respeito a grupos alquilo não substituídos. No entanto, um grupo arilo substituído também inclui grupos arilo em que um dos carbonos aromáticos é ligado a um dos átomos de não carbono ou não hidrogênio descritos anteriormente e também inclui grupos arilo em que um ou mais carbonos aromáticos do grupo arilo é ligado a um grupo alquil, alcenilo, ou alcinilo substituído e/ou não substituído como é definido no presente documento. Este inclui arranjos de ligação em que dois átomos de carbono de um grupo arilo estão ligados a dois átomos de um grupo alquilo, alcenilo, ou alcinilo para definir um sistema de anel fusionado (por exemplo, dihidronaftilo ou tetrahidronaftil). Assim, a frase "arilo substituído" inclui, mas não é limitada a tolilo e hidroxifenilo entre outros.

A frase "alcenilo não substituído" refere-se a grupos cíclicos e de cadeia linear e ramificados tais como aqueles descritos com respeito a grupos alquilo não substituídos como foi definido anteriormente, excepto que pelo menos uma

dupla ligação existe entre dois átomos de carbono. Exemplos incluem, mas não são limitada a vinilo, $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, e hexadienilo entre outros. Grupos alcenilo não substituídos de cadeia curta têm desde 1 até aproximadamente 6 carbonos.

A frase "alcenilo substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos alcenilo não substituídos que os grupos alquilo substituídos têm com respeito a grupos alquilo não substituídos. Um grupo alcenilo substituído inclui grupos alquenil em que um átomo não carbono ou não hidrogénio é ligado a um carbono duplamente ligado a outro carbono e aqueles em que um dos átomos não carbono ou não hidrogénio é ligado a um carbono não envolvido numa dupla ligação a outro carbono. Por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OCH}_3$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ são ambos alcenilo substituídos. Oxoalcenilos em que um grupo CH_2 é substituído por um carbonilo, tal como $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, são também alcenilos substituídos.

A frase "alquenileno não substituído" refere-se a um grupo alcenilo não substituído divalente como foi definido anteriormente. Por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}-$ é um alquenileno não substituído exemplar. A frase "alquenileno substituído" refere-se a um grupo alcenilo substituído divalente como foi definido anteriormente.

A frase "alcinilo não substituído" refere-se a grupos de cadeia linear e ramificada tais como aqueles descritos com respeito a grupos alquilo não substituídos como foi definido anteriormente, excepto que pelo menos uma tripla ligação existe entre dois átomos de carbono. Exemplos incluem, mas não são limitados a, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, e $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ entre outros. Não grupos alcinilo de cadeia inferior substituídos têm desde 1 até aproximadamente 6 carbonos.

A frase "alcinilo substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos alcinilo não substituído que os grupos alquilo substituídos têm com respeito a grupos alquilo não substituídos. Um grupo alcinilo substituído inclui grupos alquinil em que um átomo não carbono ou não hidrogénio é ligado a um carbono triplamente ligado a outro carbono e aqueles em que um átomo não carbono ou não hidrogénio é ligado a um carbono não envolvido numa tripla ligação a outro carbono. Exemplos incluem, mas não são limitados a, oxoalcinilos em que um grupo CH_2 é substituído por um carbonilo, tal como $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}- \equiv \text{CH}-\text{CH}_3$ e $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH} \equiv \text{CH}$.

A frase "alquinileno não substituído" refere-se a um grupo alcinilo não substituído divalente como foi definido anteriormente. Um $-\text{C}\equiv\text{C}-$ é um exemplo de um alquinileno não substituído. A frase "alquinileno substituído" refere-se a um grupo alcinilo substituído divalente como foi definido anteriormente.

A frase "aralquilo não substituído" refere-se a grupos alquilo não substituídos como foram definidos anteriormente em que uma ligação de hidrogénio ou carbono do grupo alquilo não substituído é substituída com uma ligação a um grupo arilo como foi definido anteriormente. Por exemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) é um grupo alquilo não substituído. Se um átomo de hidrogénio do grupo metilo é substituído por uma ligação a um grupo fenilo, tal como se o carbono do metilo fosse ligado a um carbono de benzeno, então o composto é um grupo aralquilo não substituído (isto é, um grupo benzilo). Assim, a frase inclui, mas não é limitada a, grupos tais como benzilo, difenilmetilo, e 1-feniletilo ($-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_3)$).

A frase "aralquilo substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos aralquilo não substituídos que os grupos arilo substituídos têm com respeito a grupos arilo não substituídos. No entanto,

aralquilos substituídos também incluem grupos em que uma ligação de carbono ou hidrogénio da parte alquilo do grupo é substituída por uma ligação a um átomo não de carbono ou não de hidrogénio. Os exemplos de grupos aralquilo substituídos incluem, mas não são limitados a, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, e $-\text{CH}_2(2\text{-metilfenil})$.

A frase "aralcenilo não substituído" refere-se a grupos alcenilo não substituídos como foram definidos anteriormente em que uma ligação de hidrogénio ou carbono do grupo alcenilo não substituído é substituída com uma ligação a um grupo arilo como foi definido anteriormente. Por exemplo, vinilo é um grupo alcenilo não substituído. Se um átomo de hidrogénio do grupo vinilo é substituído por uma ligação a um grupo fenilo, tal como se um carbono do vinilo fosse ligado a um carbono de benzeno, então o composto é um grupo aralcenilo não substituído (isto é, um grupo estirilo). Assim, a frase inclui, mas não é limitada a, grupos tais como estirilo, difenilvinilo, e 1-feniletenilo ($-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_2)$).

A frase "aralcenilo substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos aralcenilo não substituídos que os grupos arilo substituídos têm com respeito a grupos arilo não substituídos. Um grupo aralcenilo substituído também inclui grupos em que uma ligação de carbono ou hidrogénio da parte alcenilo do grupo é substituída por uma ligação a um átomo não de carbono ou não de hidrogénio. Os exemplos de grupos aralcenilo substituídos incluem, mas não são limitados a, $-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})(\text{C}_6\text{H}_5)$, e $-\text{CH}=\text{CH}(2\text{-metilfenil})$.

A frase "aralcinilo não substituído" refere-se a grupos alcinilo não substituídos como foram definidos anteriormente em que uma ligação de hidrogénio ou carbono do grupo alcinilo não substituído é substituída com uma ligação a um grupo arilo como foi definido anteriormente. Por exemplo, acetileno é um grupo alcinilo não substituído.

Se um átomo de hidrogénio do grupo acetileno for substituído por uma ligação a um grupo fenilo, tal como se um carbono do acetileno fosse ligado a um carbono de benzeno, então o composto é um grupo aralcinilo não substituído. Assim, a frase inclui, mas não é limitada a, grupos tais como $\text{-C}\equiv\text{C}$ -fenilo e $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$ -fenilo.

A frase "aralcinilo substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos aralcinilo não substituídos que os grupos arilo substituídos têm com respeito a grupos arilo não substituídos. No entanto, um grupo aralcinilo substituído também inclui grupos em que uma ligação de carbono ou hidrogénio da parte alcinilo do grupo é substituída por uma ligação a um átomo não de carbono ou não de hidrogénio. Os exemplos de grupos aralcinilo substituídos incluem, mas não são limitados a, $\text{-C}\equiv\text{C-C}(\text{Br}) (\text{C}_6\text{H}_5)$ e $\text{-O}\equiv(2\text{-metilfenil})$.

A frase "heteroalquilo não substituído" refere-se a grupos alquilo não substituídos como foram definidos anteriormente em que a cadeia de carbono é interrompida por um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O, e S. Os heteroalquilos não substituídos que contêm N podem ter NH ou N(alquilo não substituído) na cadeia de carbono. Por exemplo, os heteroalquilos não substituídos incluem alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, tioéter, alquilaminoalquilo, aminoalquiloxi, e outros tais grupos. Tipicamente, grupos heteroalquilo não substituídos contêm 1-5 heteroátomos, e particularmente 1-3 heteroátomos. Em algumas formas de realização, os heteroalquilos não substituídos incluem, por exemplo, grupos alcoxialcoxialcoxi tais como etiloxietiloxietiloxi.

A frase "heteroalquilo substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos heteroalquilo não substituídos que os grupos alquilo substituídos têm com respeito a grupos alquilo não substituídos.

A frase "heteroalquilenos não substituídos" refere-se a um grupo heteroalquilo não substituído divalente como foi definido anteriormente. Por exemplo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ são ambos heteroalquilenos não substituídos exemplares. A frase "heteroalquilenos substituídos" refere-se a um grupo heteroalquilo substituído divalente como foi definido anteriormente.

A frase "heteroalcenilos não substituídos" refere-se a grupos alceno não substituídos como foram definidos anteriormente em que a cadeia de carbono é interrompida por um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O, e S. Os heteroalcenilos não substituídos que contêm N podem ter NH ou N(alquilo não substituído ou alceno) na cadeia de carbono. A frase "heteroalcenilos substituídos" tem o mesmo significado com respeito a grupos heteroalcenilos não substituídos que grupos heteroalquilo substituídos têm com respeito a grupos heteroalquilo não substituídos.

A frase "heteroalquenilenos não substituídos" refere-se a um grupo heteroalcenilo não substituído divalente como foi definido anteriormente. Assim $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ é um exemplo de um heteroalquenileno não substituído. A frase "heteroalquenilenos substituídos" refere-se a um grupo heteroalcenilo substituído divalente como foi definido anteriormente.

A frase "heteroalcinilos não substituídos" refere-se a grupos alcinilos não substituídos como foram definidos anteriormente em que a cadeia de carbono é interrompida por um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O, e S. Os heteroalcinilos não substituídos que contêm N podem ter NH ou N(alquilo não substituído, alceno, ou alcino) na cadeia de carbono. A frase "heteroalcinilos substituídos" tem o mesmo significado com respeito a grupos heteroalcinilos não substituídos que grupos heteroalquilo substituídos têm com respeito a grupos heteroalquilo não substituídos.

A frase "heteroalquinileno não substituído" refere-se a um grupo heteroalcinilo não substituído divalente como foi definido anteriormente. Assim $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ é um exemplo de um heteroalquinileno não substituído. A frase "heteroalquinileno substituído" refere-se a um grupo heteroalcinilo substituído divalente como foi definido anteriormente.

A frase "heterociclilo não substituído" refere-se a ambos os compostos de anel aromático e não aromático que incluem compostos de anel monocíclicos, bicíclicos, e policíclicos tais como, mas não são limitados a, quinuclidilo, que contém 3 ou mais membros de anel dos quais um ou mais é um heteroátomo tal como, mas não é limitado a, N, O, e S. Embora a frase "heterociclilo não substituído" inclua anéis heterocíclicos condensados tais como benzimidazolilo, não inclui grupos heterociclilo que têm outros grupos tais como grupos alquilo ou halo ligados a um dos membros de anel uma vez que os compostos tais como 2-metil- benzimidazolilo são grupos heterociclilo substituídos. Os exemplos de grupos heterociclilo incluem, mas não são limitados a: anéis de 3 a 8 membros insaturados que contêm 1 a 4 átomos de azoto tais como, mas não são limitados a, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, dihidropiridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por exemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3- triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo etc.), tetrazolilo, (por exemplo, 1H-tetrazolilo, 2H tetrazolilo, etc.); anéis de 3 a 8 membros saturados que contêm 1 a 4 átomos de azoto tais como, mas não são limitados a, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contêm 1 a 4 átomos de azoto tais como, mas não são limitados a, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolizinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo; anéis de 3 a 8 membros

insaturados que contêm 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto tais como, mas não são limitados a, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por exemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.); anéis de 3 a 8 membros saturados que contêm 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto tais como, mas não são limitados a, morfolinilo; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contêm 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (por exemplo, 2H-1,4-benzoxazinilo, etc.); anéis de 3 a 8 membros insaturados que contêm 1 a 3 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto tais como, mas não são limitados a, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (por exemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.); anéis de 3 a 8 membros saturados que contêm 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto tais como, mas não são limitados a, tiazolodinilo; anéis de 3 a 8 membros saturados e insaturados que contêm 1 a 2 átomos de enxofre tais como, mas não são limitados a, tienilo dihidroditiinilo, dihidroditionilo, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano; anéis heterocíclicos condensados insaturados que contêm 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto tais como, mas não são limitados a, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazinilo (por exemplo, 2H-1,4-benzotiazinilo, etc.), dihidrobenzotiazinilo (por exemplo, 2H-3,4-dihidrobenzotiazinilo, etc.), anéis de 3 a 8 membros insaturados que contêm átomos de oxigénio tais como, mas não são limitados a furilo; anéis heterocíclicos condensados insaturados que contêm 1 a 2 átomos de oxigénio tais como benzodioxolilo (por exemplo, 1,3-benzodioxoilo, etc.); anéis de 3 a 8 membros insaturados que contêm um átomo de oxigénio e 1 a 2 átomos de enxofre tais como, mas não são limitados a, dihidrooxatiinilo; anéis de 3 a 8

membros saturados que contêm 1 a 3 átomos de oxigénio e 1 a 2 átomos de enxofre tais como 1,4-oxatiano; anéis condensados insaturados que contêm 1 a 2 átomos de enxofre tais como benztienilo, benzoditiinilo; e anéis heterocíclicos condensados insaturados que contêm um átomo de oxigénio e 1 a 3 átomos de oxigénio tais como benzoxatiinilo. O grupo heterociclilo também inclui aqueles descritos anteriormente em que um ou mais átomos de S no anel liga-se por ligação dupla a um ou dois átomos de oxigénio (sulfóxidos e sulfonas). Por exemplo, os grupos heterociclilo incluem tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiofeno óxido, e tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido. Em algumas formas de realização, os grupos heterociclilo contêm 5 ou 6 membros de anel. Em outras formas de realização grupos heterociclilo incluem morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, imidazole, pirazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, tiomorfolina, tiomorfolina na qual o átomo de S da tiomorfolina é ligado a um ou mais átomos de O, pirrole, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, oxazole, quinuclidina, tiazole, isoxazole, furano, e tetrahydrofurano.

A frase "heterociclilo substituído" refere-se a um grupo heterociclilo não substituído como foi definido anteriormente em que um dos membros de anel é ligado a um átomo não de hidrogénio tal como foi descrito anteriormente com respeito a grupos alquilo substituídos e grupos arilo substituídos. Os exemplos incluem, mas não são limitados a, 2-metilbenzimidazolilo, 5-metilbenzimidazolilo, 5-clorobenzotiazolilo, 1-metil piperazinilo, e 2-cloropiridilo.

A frase "heteroarilo não substituído" refere-se a grupos heterociclilo aromáticos não substituídos como foram definidos anteriormente. Assim, grupos heteroarilo não substituídos incluem, mas não são limitados a furilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo,

benzimidazolilo, e benzotiazolilo. A frase "heteroarilo substituído" refere-se a grupos heterociclilo aromáticos substituídos como foram definidos anteriormente.

A frase "heterociclilalquilo não substituído" refere-se a grupos alquilo não substituídos como foram definidos anteriormente em que uma ligação de hidrogénio ou carbono do grupo alquilo não substituído é substituída com uma ligação a um grupo heterociclilo como foi definido anteriormente. Por exemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) é um grupo alquilo não substituído. Se um átomo de hidrogénio do grupo metilo é substituído por uma ligação a um grupo heterociclilo, tal como se o carbono do metilo fosse ligado a carbono 2 de piridina (um dos carbonos ligados ao N da piridina) ou carbonos 3 ou 4 da piridina, então o composto é um grupo heterociclilalquilo não substituído.

A frase "heterociclilalquilo substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos heterociclilalquilo não substituídos que grupos aralquilo substituídos têm com respeito a grupos aralquilo não substituídos. Um grupo heterociclilalquilo substituído também inclui grupos em que um átomo não de hidrogénio é ligado a um heteroátomo no grupo heterociclilo do grupo heterociclilalquilo tal como, mas não são limitados a, um átomo de azoto no anel de piperidina de um grupo piperidinilalquilo.

A frase "heterociclilalcenilo não substituído" refere-se a grupos alcenilo não substituídos como foram definidos anteriormente em que uma ligação de hidrogénio ou carbono do grupo alcenilo não substituído é substituída com uma ligação a um grupo heterociclilo como foi definido anteriormente. Por exemplo, vinilo é um grupo alcenilo não substituído. Se um átomo de hidrogénio do grupo vinilo é substituído por uma ligação a um grupo heterociclilo, tal como se o carbono do vinilo estava ligado ao carbono 2 de piridina ou carbonos 3 ou 4 da piridina, então o composto é um grupo heterociclilalcenilo não substituído.

A frase "heterociclilalcenilo substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos heterociclilalcenilo não substituído que grupos aralquenil substituídos têm com respeito a grupos aralcenilo não substituídos. No entanto, um grupo heterociclilalcenilo substituído também inclui grupos em que um átomo não de hidrogénio é ligado a um heteroátomo no grupo heterociclilo do grupo heterociclilalcenilo tal como, mas não são limitados a, um átomo de azoto no anel de piperidina de um grupo piperidinilalcenilo.

A frase "heterociclilalcinilo não substituído" refere-se a grupos alcinilo não substituídos como foram definidos anteriormente em que uma ligação de hidrogénio ou carbono do grupo alcinilo não substituído é substituída com uma ligação a um grupo heterociclilo como foi definido anteriormente. Por exemplo, acetileno é um grupo alcinilo não substituído.

Se um átomo de hidrogénio do grupo acetileno é substituído por uma ligação a um grupo heterociclilo, tal como se o carbono do acetileno estivesse ligado ao carbono 2 de piridina ou carbonos 3 ou 4 da piridina, então o composto é um grupo heterociclilalcinilo não substituído.

A frase "heterociclilalquinil substituído" tem o mesmo significado com respeito a grupos heterociclilalcinilo não substituído que os grupos aralcinilo substituído têm com respeito a grupos aralcinilo não substituído. Um grupo heterociclilalcinilo substituído também inclui grupos em que um átomo não de hidrogénio é ligado a um heteroátomo no grupo heterociclilo do grupo heterociclilalcinilo tal como, mas não são limitados a, um átomo de azoto no anel de piperidina de um grupo piperidinilalcinilo.

A frase "alcoxi não substituído" refere-se a um grupo hidroxilo (-OH) em que a ligação ao átomo de hidrogénio é substituído por uma ligação a um átomo de carbono de um

grupo alquilo de outra maneira não substituído como foi definido anteriormente.

A frase " alcoxi substituído " refere-se a um grupo hidroxilo (-OH) em que a ligação ao átomo de hidrogénio é substituída por uma ligação a um átomo de carbono de um grupo alquilo de outra maneira substituído como foi definido anteriormente.

Um "sal farmacêuticamente aceitável" inclui um sal com uma base inorgânica, base orgânica, ácido inorgânico, ácido orgânico, ou aminoácido básico ou ácido. Sais de bases inorgânicas incluem, por exemplo, metais alcalinos tais como sódio ou potássio; metais alcalinos terrosos tais como cálcio e magnésio ou alumínio; e amónia. Os sais de bases orgânicas incluem, por exemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, e trietanolamina. Sais de ácidos inorgânicos incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido borídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, e ácido fosfórico. Os sais de ácidos orgânicos incluem, por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanossulfónico, ácido benzenossulfónico, e ácido p-toluenossulfónico. Os sais de aminoácidos básicos incluem, por exemplo, arginina, lisina e ornitina. Os aminoácidos ácidos incluem, por exemplo, ácido aspártico e ácido glutâmico.

"Tautómeros" refere-se a formas isoméricas de um composto que estão em equilíbrio entre si. As concentrações das formas isoméricas dependerão do ambiente que o composto é encontrado e pode ser diferentes dependendo de, por exemplo, se o composto é um sólido ou está numa solução orgânica ou aquosa. Por exemplo, em solução aquosa, cetonas são tipicamente em equilíbrio com suas formas enol. Assim, cetonas e seus enóis são denominados como tautómeros entre

si. Como facilmente entendido por um perito no estado da técnica, uma ampla variedade de grupos funcionais e outras estruturas podem exibir tautomerismo, e todos os tautômeros de compostos de Fórmulas I, II, e III estão dentro do âmbito da presente invenção.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser solvatados, especialmente hidratados. A hidratação pode ocorrer durante o fabrico dos compostos ou composições que compreendem os compostos, ou a hidratação pode ocorrer ao longo do tempo devido à natureza higroscópica dos compostos.

Certas formas de realização são derivados denominados como pró-fármacos. A expressão "pró-fármaco" denota um derivado de um fármaco farmacologicamente ou terapeuticamente activo, por exemplo, ésteres e amidas, em que o derivado tem uma característica realçada tal como, por exemplo, distribuição realçada e valor terapêutico em comparação com o fármaco e podem ser transformados no fármaco por um processo enzimático ou químico. Veja-se, por exemplo, R.E. Notari, *Methods Enzymol.* 112: 309-323 (1985); N. Bodor, *Drugs of the Future* 6:165-182 (1981); H. Bundgaard, Capítulo 1 em *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard, ed.), Elsevier, Nova Iorque (1985); e A. G. Gilman *et al.*, Goodman E Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8^a ed., McGraw-Hill (1990). Assim, o pró-fármaco pode ser desenhado para alterar a estabilidade metabólica ou características de transporte de um fármaco, mascarar efeitos secundários ou toxicidade de um fármaco, melhorar o sabor de um fármaco, ou para alterar outras características ou propriedades de um fármaco.

Os compostos da presente invenção incluem isómeros ópticos enriquecidos ou resolvidos em qualquer ou todos os átomos assimétricos como são aparentes a partir das representações. Ambas as misturas racémica e diastereomérica, bem como os isómeros ópticos individuais

podem ser isolados ou sintetizados de modo a ser substancialmente livres de seus parceiros enantioméricos ou diastereoméricos. Todos tais estereoisómeros estão dentro do âmbito da invenção.

O termo "grupo protector carboxi" como é utilizado no presente documento refere-se a um grupo éster protector de ácido carboxílico utilizado para bloquear ou proteger a funcionalidade de ácido carboxílico enquanto as reacções que envolvem outros lugares funcionais do composto são levadas a cabo. Os grupos protectores carboxi são divulgados em, por exemplo, Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, pp. 152-186, John Wiley & Sons, Nova Iorque (1981), que é pelo presente incorporado no presente documento por referência. Além disso, um grupo protector carboxi pode ser utilizado como um pró-fármaco, de acordo com o qual o grupo protector carboxi pode ser facilmente clivado *in vivo* por, por exemplo, hidrólise enzimática para libertar o parente biologicamente activo. T. Higuchi e V. Stella proporcionam uma discussão do conceito de pró-fármaco em "Pro-drugs as New Delivery Systems", Vol. 14 do A.C.S. Symposium series, American Chemical Society (1975), que é pelo presente incorporado no presente documento por referência. Tais grupos protectores carboxi são bem conhecidos a aqueles peritos na especialidade, os quais têm sido extensivamente utilizados na protecção de grupos carboxilo nos campos da penicilina e da cefalosporina, como foi descrito em U.S. Patent Nos. 3.840.556 e 3.719.667, S. Kukolja, J. Am. Chem. Soc. 93: 6267-6269 (1971), e G.E. Gutowski, Tetrahedron Lett. 21:1779-1782 (1970), as divulgações dos quais são pelo presente incorporados no presente documento por referência. Os exemplos de ésteres úteis como pró-fármacos para os compostos que contêm grupos carboxilo podem ser encontrados, por exemplo, nas pp. 14-21 em *Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application* (E.B. Roche, ed.), Pergamon Press, Nova Iorque

(1987), que é pelo presente incorporado no presente documento por referência. Os grupos protectores carboxi representativos são alquilo C₁ a C₈ (por exemplo, metilo, etilo ou butilo terciário e similares); haloalquilo; alcenilo; cicloalquilo e derivados substituídos dos mesmos tal como ciclohexilo, ciclopentilo e similares; cicloalquilalquilo e derivados substituídos dos mesmos tal como ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo e similares; arilalquilo, por exemplo, fenetilo ou benzilo e derivados substituídos dos mesmos tal como grupos alcoxibenzilo ou nitrobenzilo e similares; arilalcenilo, por exemplo, feniletenilo e similares; arilo e derivados substituídos dos mesmos, por exemplo, 5-indanilo e similares; dialquilaminoalquilo (por exemplo, dimetilaminoetilo e similares); grupos alcanoiloxialquilo tais como acetoximetilo, butiriloximetilo, valeritoximetilo, isobutiriloximetilo, isovaleriloximetilo, 1-(propioniloxi)-1-etilo, 1-(pivaloiloxil)-1-etilo, 1-metil-1-(propioniloxi)-1-etilo, pivaloiloximetilo, propioniloximetilo e similares; grupos cicloalcanoiloxialquilo tais como ciclopropilcarboniloximetilo, ciclobutilcarboniloximetilo, ciclopentilcarboniloximetilo, ciclohexilcarboniloximetilo e similares; aroiloxialquilo, tal como benzoiloximetilo, benzoiloxietilo e similares; arilalquilcarboniloxialquilo, tal como benzilcarboniloximetilo, 2-benzilcarboniloxietilo e similares; alcoxycarbonilalquilo, tal como metoxycarbonilmetilo, ciclohexiloxycarbonilmetilo, 1-metoxycarbonil-1-etilo, e similares; alcoxycarboniloxialquilo, tal como metoxycarboniloximetilo, t-butiloxycarboniloximetilo, 1-etoxycarboniloxi-1-etilo, 1-ciclohexiloxycarboniloxi-1-etilo e similares; alcoxycarbonilaminoalquilo, tal como t-butiloxycarbonilaminometilo e similares; alquilaminocarbonilaminoalquilo, tal como

metilaminocarbonilaminometilo e similares;
 alcanoilaminoalquilo; tal como acetilaminometilo e
 similares; heterocíclicoscarboniloxialquilo, tal como 4-
 metilpiperazinilcarboniloximetilo e similares;
 dialquilaminocarbonilalquilo, tal como dimetil-
 aminocarbonilmetilo, dietilaminocarbonilmetilo e similares;
 (5-(alquil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)alquilo, tal como (5-t-
 butil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo e similares; e (5-
 fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)alquilo, tal como (5-fenil-2-
 oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo e similares.

O termo "grupo N-protector" ou "N-protegido" como é
 utilizado no presente documento refere-se a aqueles grupos
 destinados a proteger a terminação N de um aminoácido ou
 péptido ou para proteger um grupo amino contra reacções
 indesejáveis durante procedimentos sintéticos. Os grupos N-
 protectores comumente utilizados são divulgados em, por
 exemplo, Greene, Protective Groups in Organic Synthesis,
 John Wiley & Sons, Nova Iorque (1981), que é pelo presente
 incorporado por referência. Por exemplo, grupos N-
 protectores podem compreender grupos acilo tais como
 formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-
 cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo,
 tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, A-
 Clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo,
 4-nitrobenzoilo, e similares; grupos sulfonilo tais como
 benzenosulfonilo, p-toluenossulfonilo e similares;
 carbamato que formam grupos tais como benziloxicarbonilo,
 p-clorobenziloxicarbonilo, p-metoxibenziloxicarbonilo, p-
 nitrobenziloxicarbonilo, 2-nitrobenziloxicarbonilo, p-
 bromobenziloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonilo,
 3,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, 2,4-
 dimetoxibenziloxicarbonilo, 4-metoxibenziloxicarbonilo, 2-
 nitro-4,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, 3,4,5-
 trimetoxibenziloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-
 metiletoxicarbonilo, α,α -di metil-3,5-

dimetoxibenziloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, allyloxycarbonilo, 2,2,2,-tricloroetoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxycarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo e similares; grupos alquilo tais como benzilo, trifenilmetilo, benziloximetilo e similares; e grupos sililo tais como trimetilsililo e similares. Em algumas formas de realização, os grupos N-protectores são formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, benzilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc), e benziloxicarbonilo (Cbz).

Como são utilizados no presente documento, "halo," "halogéneo" ou "haletto" refere-se a F, Cl, Br ou I.

Como são utilizados no presente documento, as abreviações para qualquer grupos protectores, aminoácidos ou outros compostos, estão, a não ser que indicado de outra maneira, de acordo com sua utilização comum, abreviações reconhecidas, ou a IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, Biochem. 11:942-944 (1972).

Como são utilizados no presente documento, "substancialmente puro" significa suficientemente homogéneo para aparecer livre de impurezas facilmente detectáveis como determinado por meio de métodos de análise padrão, tais como cromatografia de camada fina (TLC), electroforese em gel, e cromatografia líquida de alto rendimento (HPLC), utilizados por aqueles peritos na especialidade para avaliar tal pureza, ou suficientemente pura tal que purificação adicional não alteraria de forma detectável as propriedades físicas e químicas, tais como actividades enzimática e biológica, da substância. Substancialmente puro inclui composições em que o agente direccionado AA ou

o composto direccionado AA forma o principal componente da composição, tal como a constituir aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, ou aproximadamente 95% ou mais das substâncias na composição. Os métodos para a purificação de compostos para produzir compostos substancialmente quimicamente puros são conhecidos a aqueles peritos na especialidade. Um composto substancialmente quimicamente puro pode, no entanto, ser uma mistura de estereoisómeros. Em tais casos, purificação adicional pode aumentar a actividade específica do composto. No entanto, os agentes direccionados AA nem sempre necessitam ser proporcionados num estado purificado específico. Composições parcialmente purificadas terão utilidade em certas formas de realização e que dependem da utilização desejada. Por exemplo, os métodos de purificação que podem render uma maior recuperação total de agente direccionado AA podem produzir um menor grau de purificação relativa.

Como são utilizados no presente documento, "actividade biológica" refere-se as actividades *in vivo* de um composto, composição, ou outra mistura, ou respostas fisiológicas que resultam em administração *in vivo* de um composto, composição ou outra mistura. A actividade biológica assim abrange efeitos terapêuticos, efeitos diagnósticos e actividade farmacêutica de tais compostos, composições, e misturas. O termo "biologicamente activo" ou "funcional" quando utilizado como um modificador de agente direccionado AA da invenção que contém polipéptidos ou composições dos mesmos refere-se a um polipéptido que exhibe pelo menos uma actividade que é característica de ou similar a um agente direccionado AA.

Como é utilizada no presente documento, "farmacocinética" refere-se à concentração de um composto administrado no soro ao longo do tempo. Farmacodinâmica

refere-se à concentração de um composto administrado em tecidos alvo e não alvo ao longo do tempo e os efeitos no tecido alvo (por exemplo, eficácia) e o tecido não alvo (por exemplo, toxicidade). Melhoras na, por exemplo, farmacocinética ou farmacodinâmica podem ser desenhadas para um agente direccionado ou agente biológico particular, tal como utilizando ligações lábeis ou pela modificação da natureza química de qualquer *linker* (por exemplo, mudando a solubilidade, carga, e similares).

Como são utilizadas no presente documento, as frases "uma quantidade eficaz" e "quantidade terapeuticamente eficaz" referem-se a uma quantidade de um agente direccionado AA ou composto que compreende um agente direccionado AA que é útil ou capaz de suportar uma mudança observável no nível de uma ou mais actividade biológica característica de um agente direccionado AA, ou uma dose suficiente para conferir um efeito benéfico, por exemplo, uma melhora de um sintoma no receptor dos mesmos. O nível de dose específico terapeuticamente eficaz para qualquer indivíduo particular dependerá de uma variedade de factores que inclui o sintoma ou distúrbio a ser tratado, a gravidade do sintoma ou distúrbio, a actividade do composto específico, a via de administração, a taxa de depuração do composto, a duração de tratamento, os fármacos utilizados em combinação ou coincidentes com o composto, a idade, peso corporal, sexo, dieta, e saúde geral do indivíduo, e similares, bem como outros factores bem conhecidos na área médica e científica. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser uma quantidade de composto direccionado AA suficiente para produzir uma inibição mensurável de angiogénese no tecido a ser tratado, isto é, uma quantidade que inibe a angiogénese. A inibição de angiogénese pode ser medida *in situ* por imunohistoquímica, ou por outros métodos conhecidos a um perito na especialidade. Várias considerações gerais tidas em linha de conta na

determinação da "quantidade terapeuticamente eficaz" são conhecidas a aqueles peritos na especialidade e são descritas, por exemplo, em Gilman, A.G., *et al.*, Goodman E Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8^a ed., McGraw-Hill (1990); e Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990).

Num aspecto, a presente invenção proporciona vários compostos direccionados em que agentes direccionados AA são covalentemente ligados a um local de combinação de um anticorpo.

Em outro aspecto, a presente invenção inclui métodos de alteração de pelo menos uma característica física ou biológica de um agente direccionado AA. Os métodos incluem ligar covalentemente um agente direccionado AA a um local de combinação de um anticorpo, directamente ou através de um *linker*. As características de um agente direccionado AA que podem ser modificadas incluem, mas não são limitadas a, afinidade de ligação, susceptibilidade a degradação (por exemplo, por proteases), farmacocinética, farmacodinâmica, imunogenicidade, solubilidade, lipofilicidade, hidrofiliabilidade, hidrofobicidade, estabilidade (ou mais ou menos estável, bem como degradação planificada), rigidez, flexibilidade, modulação de ligação de anticorpo, e similares. Também, a potência biológica de um agente direccionado AA particular pode ser aumentada pela adição da(s) função(ões) efectora(s) proporcionada(s) pelo anticorpo. Por exemplo, um anticorpo proporciona funções efectoras tais como funções efectoras mediadas por complemento. Sem desejar estar sujeito por qualquer teoria, a porção de anticorpo de um composto direccionado AA pode geralmente estender a semivida de um agente direccionado AA de tamanho menor *in vivo*. Assim, num aspecto, a invenção proporciona um método para aumentar a semivida de circulação eficaz de um agente direccionado AA.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona métodos para modular a actividade de ligação de um anticorpo por unir covalentemente um agente direccionado AA a um local de combinação do anticorpo. Embora não seja desejado estar sujeito por qualquer teoria, a ligação de anticorpo reduzida substancialmente a um antígeno pode resultar do(s) agente(s) direccionados AA ligado(s) estericamente bloqueando o antígeno de contactar o local de combinação de anticorpo. Alternativamente, a ligação substancialmente reduzida a antígeno pode resultar se a cadeia lateral de aminoácido do local de combinação de anticorpo modificado pela ligação covalente for importante para a ligação ao antígeno. Em contraste, a ligação de anticorpo substancialmente aumentada a um antígeno pode resultar quando um(ns) agente(s) direccionados AA ligado(s) não bloqueia(m) estericamente o antígeno de contactar o local de combinação de anticorpo e/ou quando a cadeia lateral de aminoácido do local de combinação de anticorpo modificado pela ligação covalente não for importante para a ligação ao antígeno.

Em outro aspecto, a presente invenção inclui métodos de modificação de um local de combinação de um anticorpo para gerar a especificidade de ligação para Ang-2. Tais métodos incluem ligar covalentemente uma cadeia lateral de aminoácido reactiva num local de combinação do Anticorpo a uma fracção química num *linker* de um composto de *linker*-agente direccionado AA como é descrito no presente documento onde um agente direccionado AA é com base em um péptido de ligação a Ang-2. A fracção química do *linker* é suficientemente distanciada do agente direccionado AA de modo que um agente direccionado AA pode ligar-se a seu cognato quando um composto de *linker* de agente direccionado AA é covalentemente ligado a um local de combinação de anticorpo. Tipicamente, o anticorpo não será considerado específico para a molécula alvo. Em certas formas de

realização, um anticorpo antes da ligação covalente teria uma afinidade para Ang-2 de menos que aproximadamente 1×10^{-5} moles/litro. No entanto, após o anticorpo ser covalentemente ligado ao composto de *linker*-agente direccionado AA, o anticorpo modificado preferentemente tem uma afinidade para a molécula alvo de pelo menos aproximadamente 1×10^{-6} moles/litro, alternativamente, pelo menos aproximadamente 1×10^{-7} moles/litro, alternativamente, pelo menos 1×10^{-8} moles/litro, alternativamente pelo menos 1×10^{-9} moles/litro, ou alternativamente, pelo menos aproximadamente 1×10^{-10} moles/litro.

Agentes direccionados AA

Um agente direccionado AA é um péptido seleccionado do grupo que consiste em

R1-Q(AcK)YDE(AcK) DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ NO:43).

em que

R¹ é CH₃, C(O)CH₃, C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)CH₂CH₃, C(O)C₆H₅, C(O)CH₂CH₂(CH₂CH₂O)₁₋₅Me, diclorobenzoilo (DCB), difluorobenzoilo (DFB), carboxilato de piridinilo (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo protector amino, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono; e
R² é OH, NH₂, NH(CH₃), NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₃, NHCH(CH₃)CH₃, NHCH₂CH₂CH₂CH₃, NHCH(CH₃)CH₂CH₃, NHC₆H₅, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₃, NHCH₂CH₃, um grupo protector carboxi, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono, e

Um composto direccionado AA pode ser preparado utilizando técnicas bem conhecidas no estado da técnica. Tipicamente, a síntese do agente direccionado AA de peptidilo é a primeira etapa e é levada a cabo como é descrito no presente documento. O agente direccionado é então derivatizado para ligação a um componente de ligação (o *linker*), que é então combinado com o anticorpo. Um

perito na especialidade apreciará facilmente que as etapas de síntese específica utilizadas dependem da natureza exacta dos três componentes. Assim, conjugados de agente direccionado AA - *linker* e compostos direccionados AA descritos no presente documento podem ser facilmente sintetizados.

Os péptidos de agente direccionado AA podem ser sintetizados por meio de muitas técnicas que são conhecidas a aqueles peritos na especialidade. Para a síntese de péptidos em fase sólida, um sumário de técnicas exemplares pode ser encontrado em *Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins* (Williams *et al.*, eds.), CRC Press, Boca Raton, FL (1997).

Tipicamente, o agente direccionado AA peptídico desejado é sintetizado sequencialmente em fase sólida de acordo com procedimentos bem conhecidos no estado da técnica. Veja-se, por exemplo, o Pedido de patente US N° 2003/0045477). O *linker* pode ser unido ao péptido em partes ou completamente na fase sólida, ou pode ser adicionado utilizando técnicas de fase de solução após a retirada do péptido da resina (veja-se as Figuras 6A e 6B). Por exemplo, uma fracção de ligação que contém ácido carboxílico e amino N-protégido pode ser unida a uma resina tal como 4-hidroximetil-fenoximetil-poli(estireno-1% divinilbenzeno). O grupo N-protector pode ser retirado pelo ácido apropriado (por exemplo, TFA para Boc) ou base (por exemplo, piperidina para Fmoc), e a sequência de péptidos desenvolvida da maneira de terminação C a terminação N normal (veja-se a Figura 6A). Alternativamente, a sequência de péptidos pode ser sintetizada primeiro e o *linker* adicionado ao resíduo de aminoácido N-terminal por último (veja-se a Figura 6B). Ainda outro método tem como consequência a desprotecção de uma cadeia lateral apropriada durante a síntese e derivatização com um *linker* adequadamente reactivo. Por exemplo, uma cadeia lateral de

lisina pode ser desprotegida e feita reagir com um *linker* que tem um éster activo. Alternativamente, um aminoácido derivado com uma fracção de *linker* adequadamente protegida já unida à cadeia lateral (veja-se a Figura 6B) ou, em alguns casos, o azoto alfa-amino, pode ser adicionado como parte da sequência de péptidos em formação.

No final da síntese em fase sólida, o conjugado de agente direccionado-*linker* é retirado da resina e desprotegido, sucessivamente ou numa única operação. A retirada do conjugado de agente direccionado-*linker* e desprotecção pode ser conseguidas numa única operação por meio do tratamento do conjugado de *linker* de péptido - ligado a resina com um reagente de clivagem, por exemplo, ácido trifluoroacético que contém sequestrantes tais como tianisole, água, ou etaneditiol. Após a desprotecção e libertação do agente direccionado, derivatização adicional do agente direccionado péptido pode ser levada a cabo.

O conjugado de agente direccionado-*linker* completamente desprotegido é purificado por uma sequência de etapas cromatográficas que utiliza qualquer ou todos os seguintes tipos: permuta iónica numa resina fracamente básica na forma de acetato; cromatografia de adsorção hidrofóbica em poliestireno-divinilbenzeno não derivatizado (por exemplo, AMBERLITE XAD); cromatografia de adsorção de sílica gel; cromatografia de permuta iónica em carboximetilcelulose; cromatografia por partição, por exemplo, on SEPHADEX G-25, LH-20 ou distribuição de contracorrente; cromatografia líquida de alto rendimento (HPLC), especialmente HPLC de fase reversa em coluna de enchimento de fase ligada em octil- ou octadecilsilil-sílica.

Anticorpos

"Anticorpo" como é utilizado no presente documento inclui moléculas de polipéptido que compreendem cadeias pesada e/ou leve que têm actividade imunoreactiva. Os anticorpos incluem imunoglobulinas que são o produto de

células B e variantes das mesmas, bem como o receptor de célula T (TcR) que é o produto de células T e variantes das mesmas. Uma imunoglobulina é uma proteína que compreende um ou mais polipéptidos substancialmente codificados pelos genes da região constante de imunoglobulina κ e λ , α , γ , δ , ϵ e μ , bem como genes da região variável de miríade de imunoglobulinas. As cadeias leves são classificadas como κ ou λ . As cadeias pesadas são classificadas como γ , μ , α , δ , ou ϵ , que por sua vez definem as classes de imunoglobulina, IgG, IgM, IgA, IgD, e IgE, respectivamente. As subclasses de cadeias pesadas são também conhecidas. Por exemplo, cadeias pesadas de IgG em seres humanos podem ser quaisquer das subclasses IgG1, IgG2, IgG3, e IgG4.

Sabe-se que uma unidade estrutural imunoglobulina típica compreende um tetrâmero. Cada tetrâmero é composto de dois pares idênticos de cadeias polipeptídicas, cada par tem uma cadeia "leve" (aproximadamente 25 kD) e uma "pesada" (aproximadamente 50-70 kD). A terminação N de cada cadeia define uma região variável de aproximadamente 100 a 110 ou mais aminoácidos primariamente responsáveis por reconhecimento de antígeno. Os termos cadeia leve variável (V_L) e cadeia pesada variável (V_H) referem-se a estas cadeias leve e pesada respectivamente. Os aminoácidos de um anticorpo podem ser de ocorrência natural ou não natural.

Os anticorpos que contêm dois locais de combinação são bivalentes em que têm dois locais de reconhecimento de antígeno ou complementaridade. Um anticorpo bivalente natural típico é uma IgG. Embora anticorpos de vertebrados compreendam geralmente duas cadeias pesadas e duas cadeias leves, anticorpos compreendendo cadeia pesada somente são também conhecidos. Veja-se Muildermans *et al.*, *TRENDS in Biochem. Sci.* 26(4):230-235 (1991). Tais anticorpos são bivalentes e são formados pelo emparelhamento de cadeias pesadas. Os anticorpos podem também ser multivalentes, como

no caso de formas diméricas de IgA e a molécula pentamérica de IgM. Os anticorpos também incluem anticorpos híbridos em que as cadeias de anticorpos são separadamente homólogas com cadeias de anticorpos de mamíferos de referência. Um par de cadeia pesada e leve tem um local de combinação específico a um antígeno e o outro par de cadeias pesada e leve tem um local de combinação específico a um antígeno diferente. Tais anticorpos são denominados como biespecíficos porque são capazes de ligar-se a dois antígenos diferentes ao mesmo tempo. Os anticorpos podem também ser univalentes, tal como, por exemplo, no caso de fragmentos Fab ou Fab'.

Os anticorpos existem como anticorpos intactos de comprimento completo ou como um número de fragmentos bem caracterizados produzidos pela digestão com várias peptidases ou produtos químicos. Assim, por exemplo, a pepsina digere um anticorpo abaixo das pontes dissulfeto na região de dobradiça para produzir $F(ab')_2$, um dímero de Fab que por si mesmo é uma cadeia leve unida a V_h-CH_1 por uma ponte dissulfeto. O $F(ab')_2$ pode ser reduzido sob condições suaves para quebrar a ligação dissulfeto na região de dobradiça, deste modo convertendo o dímero $F(ab')_2$ num monómero Fab'. O monómero Fab' é essencialmente um fragmento Fab com parte da região de dobradiça (veja-se, por exemplo, *Fundamental Immunology* (W. E. Paul, ed.), Raven Press, N.Y. (1993) para uma descrição mais detalhada de outros fragmentos de anticorpo). Como outro exemplo, a digestão parcial com papaína pode produzir um fragmento Fab/c monovalente. Veja-se M. Glennie *et al.*, *Nature* 295:712-714 (1982). Enquanto vários fragmentos de anticorpo são definidos em termos da digestão de um anticorpo intacto, um perito na especialidade apreciará que qualquer de uma variedade de fragmentos de anticorpo pode ser sintetizado de novo quimicamente ou pela utilização de metodologia de ADN recombinante. Assim, o termo anticorpo

como é utilizado no presente documento também inclui fragmentos de anticorpo produzidos pela modificação de anticorpos inteiros, sintetizados de novo, ou obtidos de metodologias de ADN recombinante. Um perito na especialidade reconhecerá que existem circunstâncias em que é vantajoso utilizar fragmentos de anticorpo ao invés de anticorpos inteiros. Por exemplo, o tamanho menor dos fragmentos de anticorpo permite a depuração rápida e podem levar a acesso melhorado a tumores sólidos.

Os anticorpos recombinantes podem ser anticorpos de comprimento completo convencionais, anticorpos híbridos, anticorpos de cadeia pesada, fragmentos de anticorpo conhecidos da digestão proteolítica, fragmentos de anticorpo tais como Fv ou Fv de cadeia simples (scFv), fragmentos de domínio simples tais como V_H ou V_L , diacorpos, anticorpos de domínio deletado, minicorpos, e similares. Um anticorpo Fv é de aproximadamente 50 kD de tamanho e compreende as regiões variáveis da cadeia leve e pesada. As cadeias leve e pesada podem ser expressas em bactérias onde se montam num fragmento Fv. Alternativamente, as duas cadeias podem ser engenheiradas para formam uma ponte dissulfeto intercadeia para dar um dsFv. Um Fv de cadeia única ("scFv") é um único polipéptido que compreende domínios de sequência V_H e V_L ligados por uma sequência *linker* interveniente, tal que quando o polipéptido dobra a estrutura terciária resultante imita a estrutura do local de ligação a antigénio. Veja-se J. S. Huston *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 85:5879-5883 (1988). Um perito na especialidade reconhecerá que dependendo do método de expressão particular e/ou molécula de anticorpo desejada, o processamento apropriado dos anticorpos recombinantes podem ser realizados para obter um anticorpo reconstituído ou remontado desejado. Veja-se, por exemplo, Vallejo e Rinas, Biomed Central., disponível na

URL da world wide web microbialcell-factories.com/content/3/1/11.

Os anticorpos de domínio único são as menores unidades de ligação funcionais de anticorpos (aproximadamente 13 kD em tamanho), que correspondem às regiões variáveis das cadeias pesada V_H ou leve V_L . Veja-se a Patente US N° 6.696.245, o documento WO04/058821, o documento WO04/003019 e o documento WO03/002609. Os anticorpos de domínio único são bem expressos em bactérias, levedura, e outros sistemas de expressão eucariótica inferiores. Os anticorpos de domínio deletado têm um domínio, tal como CH2, deletado em relação ao anticorpo de comprimento completo. Em muitos casos tais anticorpos de domínio deletado, particularmente anticorpos de CH2 deletado, oferecem depuração melhorada em relação a suas contrapartes de comprimento completo. Os diacorpos são formados pela associação de uma primeira proteína de fusão que compreende dois domínios V_H com uma segunda proteína de fusão que compreende dois domínios V_L . Os diacorpos, como anticorpos de comprimento completo, são bivalentes e podem ser bi-específicos. Os minicorpos são proteínas de fusão que compreendem um V_H , V_L , ou scFv ligada a CH3, directamente ou via uma dobradiça IgG interveniente. Veja-se T. Olafsen *et al.*, Proteína Eng. Des. Sel. 17:315-323 (2004). Os minicorpos, como anticorpos de domínio deletado, são modificados para preservar a especificidade de ligação de anticorpos de comprimento completo, mas com depuração melhorada devido a seu menor peso molecular.

O receptor de célula T (TcR) é um heterodímero ligado por dissulfeto composto de duas cadeias. As duas cadeias são geralmente ligadas por dissulfeto justo do lado de fora da membrana plasmática da célula T num segmento estendido curto de aminoácidos semelhante à região de dobradiça de anticorpo. Cada cadeia de TcR é composta de um domínio variável similar a anticorpo e um domínio constante. O TcR

completo tem uma massa molecular de aproximadamente 95 kD, com as cadeias individuais variando em tamanho desde 35 até 47 kD. Também abrangido dentro do significado de TcR estão porções do receptor, tal como, por exemplo, a região variável, que pode ser produzida como uma proteína solúvel utilizando métodos bem conhecidos no estado da técnica. Por exemplo, a Patente US N° 6.080.840 e A. E. Slanetz e A. L. Bothwell, Eur. J. Immunol. 21:179-183 (1991) descrevem um receptor solúvel de célula T preparado por meio de *splicing* dos domínios extracelulares de um TcR às sequências de ancoragem membranar de glicosilfosfatidilinositol (GPI) de Thy-1. A molécula é expressa na ausência de CD3 na superfície celular, e pode ser clivada a partir da membrana por meio de tratamento com fosfolipase C específica de fosfatidilinositol (PI-PLC). O TcR solúvel também pode ser preparado por meio do acoplamento dos domínios variáveis de TcR a um domínio de cadeia pesada de anticorpo CH₂ ou CH₃, essencialmente como foi descrito na Patente US N° 5.216.132 e G.S. Basi *et al.*, J. Immunol. Methods 155:175-191 (1992), ou como cadeias únicas solúveis de TcR, como foi descrito por E.V. Shusta *et al.*, Nat. Biotechnol. 18:754-759 (2000) ou P.D. Holler *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97:5387-5392 (2000). Certas formas de realização da invenção usam "anticorpos" contra TcR como um anticorpo solúvel. O local de combinação do TcR pode ser identificado por referência a regiões de CDR e outros resíduos *framework* utilizando os mesmos métodos discutidos anteriormente para anticorpos.

O local de combinação refere-se à parte de uma molécula de anticorpo que participa na ligação a antígeno. O local de ligação a antígeno é formado por resíduos de aminoácidos das regiões variáveis N-terminal ("V") das cadeias pesada ("H") e leve ("L"). As regiões variáveis de anticorpo compreendem três segmentos altamente divergentes denominados como "regiões hipervariáveis" ou "regiões de

determinação de complementaridade" (CDRs), que são interpostos entre segmentos flanqueantes mais conservados conhecidos como "regiões *framework*" (FRs). As três regiões hipervariáveis de uma cadeia leve (LCDR1, LCDR2, e LCDR3) e as três regiões hipervariáveis de uma cadeia pesada (HCDR1, HCDR2, e HCDR3) são dispostas uma em relação à outra em espaço tridimensional para formar um bolso ou superfície de ligação a antígeno. Em anticorpos de cadeia pesada ou domínios V_H , o local de ligação a antígeno é formado pelas três regiões hipervariáveis das cadeias pesadas. Em domínios V_L , o local de ligação a antígeno é formado pelas três regiões hipervariáveis da cadeia leve.

A identidade dos resíduos de aminoácidos num anticorpo particular que constituem um local de combinação pode ser determinada utilizando métodos bem conhecidos no estado da técnica. Por exemplo, CDRs de anticorpo podem ser identificados como as regiões hipervariáveis originalmente definidas por Kabat et al. Veja-se E.A. Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C. (1992). As posições das CDRs podem também ser identificadas como as estruturas de *loop* estrutural originalmente descritas por Chothia e outros. Veja-se, por exemplo, C. Chothia e A. M. Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987); C. Chothia et al., *Nature* 342:877-883 (1989); e A. Tramontano et al., *J. Mol. Biol.* 215:175-182 (1990). Outros métodos incluem a "definição de AbM", que é um compromisso entre Kabat e Chothia e é derivado utilizando o software de modelagem de anticorpo AbM de Oxford Molecular (agora Accelrys), ou a "definição de contacto" de CDRs estabelecida em R.M. MacCallum et al., *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996). O quadro 2 identifica CDRs com base em várias definições conhecidas:

Quadro 2: definições de CDR

CDR	Kabat	AbM	Chothia	Contacto
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97	L89-L96
H1 (numeração de Kabat)	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..H34	H30-H35B
H1 (numeração de Chothia)	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35
H2	H50-H56	H50-H58	H52-H56	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102	H93-H101

As directrizes gerais pelas quais um pode identificar as CDRs num anticorpo a partir da sequência em separado são como segue:

LCDR1:

Início - Aproximadamente resíduo 24.

Resíduo anterior é sempre uma Cys.

Resíduo posterior é sempre uma Trp, tipicamente seguido por Tyr-Gln, mas também seguido por Leu-Gln, Phe-Gln, ou Tyr-Leu.

Comprimento é 10 a 17 resíduos.

LCDR2:

Início - 16 resíduos após o fim de L1.

Sequência anterior é geralmente Ile-Tyr, mas também pode ser Val-Tyr, Ile-Lys, ou Ile-Phe.

Comprimento é geralmente 7 resíduos.

LCDR3:

Início - 33 resíduos após o fim de L2.

Resíduo anterior é uma Cys.

Sequência posterior é Phe-Gly-X-Gly.

Comprimento é 7 a 11 resíduos.

HCDR1:

Início - aproximadamente resíduo 26, quatro resíduos depois de uma Cys sob definições de Chothia/AbM; início é 5 resíduos posteriores sob definição de Kabat.

Sequência anterior é Cys-X-X-X.

Resíduo posterior é uma Trp, tipicamente seguido por Val, mas também seguido por Ile ou Ala.

Comprimento é 10 a 12 resíduos sob definição de AbM; definição de Chothia exclui os últimos 4 resíduos.

HCDR2:

Início - 15 resíduos após o fim de definição de Kabat /AbM de CDR-H1.

Sequência anterior é tipicamente Leu-Glu-Trp-Ile-Gly, mas um número de variações é possível.

Sequência posterior é Lys/Arg-Leu/Ile/Val/Phe/Thr/Ala-Thr/Ser/Ile/Ala.

Comprimento é 16 a 19 resíduos sob definição de Kabat; definição de AbM exclui os últimos 7 resíduos.

HCDR3:

Início - 33 resíduos alteram o fim de CDR-H2 (dois resíduos após uma Cys).

Sequência anterior é Cys-X-X (tipicamente Cys-Ala-Arg).

Sequência posterior é Trp-Gly-X-Gly.

Comprimento é 3 a 25 resíduos.

A identidade dos resíduos de aminoácidos num anticorpo particular que estão fora das CDRs, mas não obstante constituem parte do local de combinação por ter uma cadeia lateral que é parte do revestimento do local de combinação (isto é, que está disponível para ligar-se através do local de combinação), pode ser determinada utilizando métodos bem conhecidos no estado da técnica, tal como modelagem molecular e cristalografia por raios X. Veja-se, por exemplo, L. Riechmann *et al.*, Nature 332:323-327 (1988).

Como foi discutido, os anticorpos que podem ser utilizados na preparação de compostos direccionados AA à base de anticorpo requerem uma cadeia lateral reactiva no local de combinação de anticorpo. Uma cadeia lateral reactiva pode estar presente naturalmente ou pode ser colocada num anticorpo por mutação. O resíduo reactivo do local de combinação de anticorpo pode ser associado ao

anticorpo, tal como quando o resíduo é codificado pelo ácido nucleico presente na célula linfóide primeiro identificada para fazer o anticorpo. Alternativamente, o resíduo de aminoácido pode surgir por mutação proposital do ADN de modo a codificar o resíduo particular (veja-se, por exemplo, o documento WO 01/22922 de Meares *et al.*). O resíduo reactivo pode ser um resíduo não natural que surge, por exemplo, pela incorporação biossintética utilizando um único codão, ARNt, e aminoacil-ARNt como foi discutido no presente documento. Em outra abordagem, o resíduo de aminoácido ou seus grupos funcionais reactivos (por exemplo, uma grupo amino nucleofílico ou grupo sulfidril) pode ser unido a um resíduo de aminoácido no local de combinação de anticorpo. Assim, a ligação covalente com o anticorpo que ocorre "através de um resíduo de aminoácido num local de combinação de um anticorpo" como é utilizada no presente documento significa que a ligação pode ser directamente a um resíduo de aminoácido de um local de combinação de anticorpo ou através de uma fracção química que é ligada a uma cadeia lateral de um resíduo de aminoácido de um local de combinação de anticorpo.

Os anticorpos catalíticos são uma fonte de anticorpos com locais de combinação que compreendem uma ou mais cadeias laterais de aminoácido reactivas. Tais anticorpos incluem anticorpos contra aldolase, anticorpos contra beta lactamase, anticorpos contra esterase, anticorpos contra amidase, e similares.

Uma forma de realização compreende um anticorpo contra aldolase tal como o anticorpo monoclonal de ratinho mAb 38C2 ou mAb 33F12, bem como versões adequadamente humanizadas e quiméricas de tais anticorpos. O mAb 38C2 de ratinho tem uma lisina reactiva próxima a, mas fora da HCDR3, e é o protótipo de uma nova classe de anticorpos catalíticos que foram gerados por imunização reactiva e imitam mecanisticamente enzimas aldolase naturais. Veja-se

C.F. Barbas 3^a *et al.*, *Science* 278:2085-2092 (1997)). Outros anticorpos catalíticos contra aldolase que podem ser utilizados incluem os anticorpos produzidos pelo hibridoma 85A2, que tem número de acesso ATCC PTA-1015; hibridoma 85C7, que tem número de acesso ATCC PTA-1014; hibridoma 92F9, que tem número de acesso ATCC PTA-1017; hibridoma 93F3, que tem número de acesso ATCC PTA-823; hibridoma 84G3, que tem número de acesso ATCC PTA-824; hibridoma 84G11, que tem número de acesso ATCC PTA-1018; hibridoma 84H9, que tem número de acesso ATCC PTA-1019; hibridoma 85H6, que tem número de acesso ATCC PTA- 825; hibridoma 90G8, que tem número de acesso ATCC PTA-1016. Através de uma lisina reactiva, estes anticorpos catalisam reacções de aldol e retro-aldol utilizando o mecanismo de enamina de aldolases naturais. Veja-se, por exemplo, J. Wagner *et al.*, *Science* 270:1797-1800 (1995); C.F. Barbas 3^a *et al.*, *Science* 278:2085-2092 (1997); G. Zhong *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 38:3738-3741 (1999); A. Karlstrom *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97:3878-3883 (2000). Os anticorpos contra aldolase e métodos de geração de anticorpos contra aldolase são divulgados nas Patentes US Nº 6.210.938, 6.368.839, 6.326.176, 6.589.766, 5.985.626, e 5.733.757.

Os compostos direccionados AA podem também ser formados pela ligação de um agente direccionado AA a uma cisteína reactiva, tal como aquelas encontradas nos locais de combinação de anticorpos catalíticos contra tioésterase e esterase. Os anticorpos catalíticos contra tioésterase adequados são descritos por K.D. Janda *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:2532-2536 (1994). Os anticorpos contra esterase adequados são descritos por P. Wirsching *et al.*, *Science* 270:1775-1782 (1995). Os anticorpos que contêm aminoácidos reactivos podem ser preparados por meios bem conhecidos no estado da técnica, que incluem a mutação de um resíduo de local de combinação de anticorpo para

codificação do aminoácido reactivo ou derivatizar quimicamente uma cadeia lateral de aminoácido num local de combinação de anticorpo com um *linker* que contém o grupo reactivo.

Os anticorpos adequados para utilização no presente documento podem ser obtidos por imunização convencional, imunização reactiva *in vivo*, ou por selecção reactiva *in vitro*, tal como com a técnica de *phage display*. Os anticorpos podem também ser obtidos por hibridoma ou métodos de fusão celular ou sistema de expressão em células hospedeiras *in vitro*. Os anticorpos podem ser produzidos em seres humanos ou em outras espécies animais. Os anticorpos de uma espécie de animal podem ser modificados para reflectir outra espécie de animal. Por exemplo, anticorpos quiméricos humanos são aqueles em que pelo menos uma região do anticorpo é de uma imunoglobulina humana. Um anticorpo quimérico humano é tipicamente entendido que tenha sequências de aminoácidos de região variável homólogas a um não animal humano, por exemplo, um roedor, com a região constante que têm sequências de aminoácidos homólogas a uma imunoglobulina humana. Em contraste, um anticorpo humanizado utiliza sequências de CDR de um anticorpo não humano com a maioria ou toda a sequência de região *framework* variável e toda a sequência de região constante de uma imunoglobulina humana. Os anticorpos quimérico e humanizado podem ser preparados por meio de métodos bem conhecidos no estado da técnica que inclui abordagens de enxerto de CDR (veja-se, por exemplo, N. Hardman *et al.*, Int. J. Cancer 44:424-433 (1989); C. Queen *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:10029-10033 (1989)), estratégias de embaralhamento de cadeia (veja-se, por exemplo, Rader *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95:8910-8915 (1998), estratégias de modelagem molecular de engenharia genética (veja-se, por exemplo, M.A. Roguska *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:969-973 (1994)), e similares.

Os métodos para humanizar anticorpos não humanos foram descritos no estado da técnica. Preferentemente, um anticorpo humanizado tem um ou mais resíduos de aminoácidos introduzidos no mesmo a partir de uma fonte que é não humana. Estes resíduos de aminoácidos não humanos são com frequência denominados como resíduos de "importação", que são tomados tipicamente de um domínio variável "importação". A humanização pode ser realizada essencialmente seguindo os métodos de Winter e colegas (veja-se, por exemplo, P.T. Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); L. Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-327 (1988); M. Verhoeven *et al.*, *Science* 239: 1534-1536 (1988)) por meio da substituição de sequências de região hipervariável para as sequências correspondentes de um anticorpo humano. Consequentemente, tais anticorpos "humanizados" são anticorpos quiméricos em que substancialmente menos de um domínio variável humano intacto foi substituído pela sequência correspondente de uma espécie não humana. Na prática, os anticorpos humanizados são tipicamente anticorpos humanos em que alguns resíduos de região hipervariável e possivelmente alguns resíduos *framework* (FR) são substituídos por resíduos de locais análogos em anticorpos de roedor.

A escolha de domínios variáveis humanos, tanto leve e pesado, a serem utilizados na produção de anticorpos humanizados é muito importante para reduzir antigenicidade e resposta de anticorpo humano anti-ratinho (HAMA) quando o anticorpo é destinado a utilização terapêutica humana. De acordo com o assim chamado método de "melhor ajustamento", o domínio variável humano utilizado para a humanização é seleccionado de uma biblioteca de domínios conhecidos com base num alto grau de homologia com a região variável de roedor de interesse (MJ. Sims *et al.*, *J. Immunol.*, 151:2296-2308 (1993); M. Chothia e A.M. Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Outro método utiliza uma região

framework derivada da sequência consenso de todos os anticorpos humanos de um subgrupo particular de cadeias leve ou pesada. A mesma *framework* pode ser utilizada para diversos anticorpos humanizados diferentes (veja-se, por exemplo, P. Carter *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285-4289 (1992); L.G. Presta *et al.*, J. Immunol., 151: 2623-2632 (1993)).

É importante ainda que os anticorpos sejam humanizados com retenção de alta afinidade de ligação para o grupo Z. Para alcançar esta meta, de acordo com um método, os anticorpos humanizados são preparados por meio da análise das sequências parentais e vários produtos humanizados conceituais utilizando modelos tridimensionais das sequências parentais e humanizados. Modelos de imunoglobulina tridimensionais estão disponíveis comumente e são familiares a aqueles peritos na especialidade. Programas de computador estão disponíveis os quais ilustram e visualizam estruturas conformacionais tridimensionais prováveis de sequências de imunoglobulina candidatas seleccionadas. A inspecção destas visualizações permite a análise do papel provável dos resíduos no funcionamento da sequência de imunoglobulina candidata com respeito à ligação ao grupo Z. Neste sentido, os resíduos de FR podem ser seleccionados e combinados a partir das sequências receptora e de importação de modo que a característica de anticorpo desejada, tal como afinidade aumentada para o(s) antígeno(s) alvo, é alcançada.

Contempla-se várias formas de anticorpos humanizados murinos contra aldolase. Uma forma de realização utiliza o anticorpo humanizado catalítico contra aldolase h38c2 IgG1 ou h38c2 Fab com domínios constantes humanos C_k e C_γ11. C. Rader *et al.*, J. Mol. Bio. 332:889-899 (2003) revelam as sequências génicas e vectores que podem ser utilizados para produzir h38c2 Fab e h38c2 IgG1. O gene DPK-9 de linha germinal humana V_k e o gene JK4 J_k humano foram utilizados

como estruturas para a humanização do domínio variável de cadeia leve capa de m38c2, e gene DP-47 de linha germinal humana e gene JH4 J_H humano foram utilizados como estruturas para a humanização do domínio de variável de cadeia pesada de m38c2. A Figura 7A ilustra um alinhamento de sequências entre as cadeias leve e pesada variáveis em m38c2, h38c2, e linhas germinais humanas. O h38c2 pode utilizar os domínios constantes IgG1, IgG2, IgG3, ou IgG4, que incluem qualquer dos alotipos dos mesmos. A Figura 7B ilustra uma forma de realização de h38c2 IgG1 utilizando o alotipo Glm(f), onde as sequências de aminoácidos de cadeia leve e pesada deste h38c2 IgG1 são estabelecidas na figura. Em certas formas de realização de compostos direccionados AA de fórmula II ou III em que Anticorpo é h38c2 IgG1 com o alotipo Glm(f), Z liga-se à cadeia lateral do resíduo de lisina na posição 99 da cadeia pesada. Este resíduo é denotado em negrito na Figura 7B. Outra forma de realização utiliza um anticorpo quimérico que compreende os domínios variáveis (V_L e V_H) de h38c2 e os domínios constantes de uma IgG1, IgG2, IgG3, ou IgG4.

Contempla-se também várias formas de fragmentos de anticorpo humanizado contra aldolase. Uma forma de realização utiliza h38c2 F(ab')₂. O h38c2 F(ab')₂ pode ser produzido pela digestão proteolítica de h38c2 IgG1. Outra forma de realização utiliza um h38c2 scFv que compreende os domínios V_L e V_H de h38c2 que são opcionalmente ligados pelo *linker* interveniente (Gly₄Ser)₃.

Como uma alternativa à humanização, os anticorpos humanos podem ser gerados. Por exemplo, é agora possível produzir animais transgénicos (por exemplo, ratinhos) que são capazes, após a imunização (ou imunização reactiva no caso de anticorpos catalíticos) de produzir um repertório completo de anticorpos humanos na ausência de produção endógena de imunoglobulina. Por exemplo, descobriu-se que a deleção homozigótica do gene de região de união de cadeia

pesada de anticorpo (J_H) em arranjo de gene de imunoglobulina quimérica e de linha germinal em tais ratinhos mutantes de linha germinal resultará na produção de anticorpos humanos após o desafio com antigénio. Veja-se, por exemplo, B.D. Cohen *et al.*, Clin. Cancer Res. 11:2063-2073 (2005); J.L. Teeling *et al.*, Blood 104:1793-1800 (2004); N. Lonberg *et al.*, Nature 368:856-859 (1994); A. Jakobovits *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:2551-2555 (1993); A. Jakobovits *et al.*, Nature 362:255-258 (1993); M. Bruggemann *et al.*, Annu Rev Immunol. 7:33-40 (1993); L.D. Taylor, *et al.* Ácidos nucleicos Res. 20:6287-6295 (1992); M. Bruggemann *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:6709-6713 (1989)); e documento WO 97/17852.

Alternativamente, a tecnologia de *phage display* (veja-se, por exemplo, J. McCafferty *et al.*, Nature 348:552-553 (1990); H.J. de Haard *et al.*, J Biol Chem 274, 18218-18230 (1999); e A. Kanppik *et al.*, J Mol Biol, 296, 57-86 (2000)) pode ser utilizada para produzir anticorpos humanos e fragmentos de anticorpo *in vitro* utilizando repertórios de gene de domínio variável (V) de imunoglobulina de dadores não imunizados. De acordo com esta técnica, genes de domínio V de anticorpo são clonados em grelha em um maior ou menor gene de proteína de revestimento de um bacteriófago filamentosos, tal como M13 ou fd, e visualizado como fragmentos de anticorpo funcional na superfície da partícula de fago. Devido à partícula filamentosa conter uma cópia de ADN de cadeia única do genoma de fago, as selecções com base nas propriedades funcionais do anticorpo também resultam na selecção do gene que codifica o anticorpo que exhibe aquelas propriedades. Assim, o fago imita algumas das propriedades da célula B. *Phage display* pode ser realizada numa variedade de formatos, e é revista em, por exemplo, K.S. Johnson e D.J. Chiswell, Curr. Opin. Struct. Biol. 3:S64r571 (1993). Diversas fontes de segmentos de gene V podem ser utilizadas para a técnica

phage display. T. Clackson *et al.*, *Nature*, 352:624-628 (1991) isolados um arranjo diverso de anticorpos anti-oxazolona de uma pequena biblioteca combinatória aleatória de genes V derivados dos baços de ratinhos imunizados. Um repertório de V genes de dadores humanos não imunizados pode ser construído e anticorpos a um arranjo diverso de antigénios (que inclui antigénios próprios) pode ser isolado essencialmente seguindo as técnicas descritas por J.D. Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1991) ou A.D. Griffiths *et al.*, *EMBO J.* 12:725-734 (1993). Veja-se também Patentes US N° 5.565.332 e 5.573.905; e L.S. Jespers *et al.*, *Biotechnology* 12: 899-903 (1994).

Como foi indicado anteriormente, os anticorpos humanos podem também ser gerados por células B activadas *in vitro*. Veja-se, por exemplo, Patentes US N° 5.567.610 e 5.229.275; e C.A.K. Borrebaeck *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:3995-3999 (1988).

Contempla-se a(s) modificação(es) de sequência de aminoácidos dos anticorpos descrita(s) no presente documento. Por exemplo, pode ser desejável melhorar a afinidade de ligação e/ou outras propriedades biológicas do anticorpo. As variantes de sequência de aminoácidos de um anticorpo são preparadas por meio da introdução de mudanças de nucleótidos apropriadas no ácido nucleico do anticorpo, ou por síntese de péptidos. Tais modificações incluem, por exemplo, deleções de, inserções em, e/ou substituições de resíduos dentro das sequências de aminoácidos do anticorpo. Qualquer combinação de deleção, inserção, e substituição é feita chegar na construção final, com a condição de que a construção final possua as características desejadas. As mudanças de aminoácidos também podem alterar processos pós-traducionais do anticorpo, tal como mudar o número ou posição dos locais de glicosilação.

Um método útil para a identificação de certos resíduos ou regiões de um anticorpo que são localizações preferidas

para a mutagénese é chamado "mutagénese de varrimento de alanina", como foi descrito em B.C. Cunningham e J.A. Wells, *Science* 244: 1081-1085 (1989). No presente documento, um resíduo ou grupo de resíduos alvo é identificado (por exemplo, resíduos carregados tais como Arg, Asp, His, Lys, e Glu) e substituído por um aminoácido neutro ou negativamente carregado (mais preferentemente Ala ou Polialanina) para afectar a interacção dos aminoácidos com o grupo Z do *linker*. Aquelas localizações de aminoácidos que demonstram sensibilidade funcional às substituições são então refinadas por meio da introdução de variantes adicionais ou outras variantes em, ou para, os locais de substituição. Assim, enquanto o local para introduzir uma variação de sequência de aminoácidos é predeterminado, a natureza da mutação por si mesma não precisa ser predeterminada. Por exemplo, para analisar o desempenho de uma mutação num dado local, mutagénese de varrimento de alanina ou aleatória é conduzida no codão ou região alvo e as variantes de anticorpo expressas são rastreadas para a capacidade de formação de uma ligação covalente com Z.

As inserções de sequência de aminoácidos incluem fusões amino- e/ou carboxil-terminal que variam em comprimento de um resíduo a polipéptidos que contêm uma centena de resíduos ou mais resíduos, bem como inserções intrasequência de resíduos de aminoácidos únicos ou múltiplos. Os exemplos de inserções terminais incluem um anticorpo com um resíduo metionilo N-terminal ou o anticorpo fusionado a um polipéptido citotóxico. Outras variantes de inserção de uma molécula de anticorpo incluem a fusão à terminação N ou C de um anti-anticorpo a uma enzima ou um polipéptido que aumenta a semivida em soro do anticorpo.

Outro tipo de variante é uma variante de substituição de aminoácidos. Estas variantes têm pelo menos um resíduo

de aminoácido numa molécula de anticorpo substituído por um resíduo diferente. Os locais de maior interesse para a mutagénese de substituição incluem as regiões hipervariáveis, mas contempla-se também as alterações FR. As substituições conservativas são mostradas no Quadro 3 a seguir sob o cabeçalho de "substituições preferidas". Se tais substituições resultam numa mudança na actividade biológica, então mais mudanças substanciais, denominadas "substituições exemplares" como é descrito adicionalmente a seguir em referência a classes de aminoácidos, podem ser introduzidas e os produtos rastreados.

Modificações substanciais nas propriedades biológicas do anticorpo são conseguidas por meio da selecção de substituições que diferem significativamente em seu efeito em manter (a) a estrutura da estrutura principal do polipéptido na área da substituição, por exemplo, como uma conformação em folha ou em hélice, (b) a carga ou hidrofobicidade da molécula no local alvo, ou (c) o tamanho da cadeia lateral. Os resíduos de ocorrência natural são divididos em grupos com base nas propriedades comuns de cadeia lateral:

- (1) hidrofóbica: Nle, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) hidrofílica neutra: Cys, Ser, Thr;
- (3) ácida: Asp, Glu;
- (4) básica: Asn, Gin, His, Lys, Arg;
- (5) resíduos que influenciam a orientação de cadeia: Gly, Pro; e
- (6) aromática: Trp, Tyr, Phe.

As substituições não conservativas terão como consequência a permuta de um membro de uma destas classes para um membro de outra classe.

Qualquer resíduo de cisteína não envolvido na manutenção da conformação apropriada do anticorpo pode ser substituído, geralmente com serina, para melhorar a estabilidade oxidativa da molécula e prevenir a ligação

cruzada aberrante. De modo contrário, as ligação(ões) de cisteína pode(m) ser adicionada(s) ao anticorpo para melhorar sua estabilidade (particularmente onde o anticorpo é um fragmento de anticorpo tal como um fragmento Fv).

Um tipo de variante de substituição envolve a substituição de um ou mais resíduos de região hipervariável de um anticorpo parental (por exemplo, um anticorpo humano ou humanizado). Geralmente, a(s) variante(s) resultante(s) seleccionada(s) para o desenvolvimento posterior terá(ão) propriedades biológicas melhoradas em relação ao anticorpo parental do qual é/são gerada(s). Uma maneira conveniente para gerar tais variantes de substituição envolve a maturação de afinidade utilizando a técnica de *phage display*. De maneira breve, diversos locais de região hipervariável (por exemplo, 6-7 locais) são mutados para gerar todas as possíveis substituições amino em cada local. As variantes de anticorpo assim geradas são visualizadas de uma maneira monovalente a partir de partículas de fago filamentoso como fusões ao produto de gene III de M13 embalado dentro de cada partícula. As variantes visualizadas em fago são então rastreadas para sua actividade biológica (por exemplo, afinidade de ligação) como é divulgado no presente documento. A fim de identificar locais de região hipervariável candidatos para a modificação, a mutagénese de varrimento de alanina pode ser realizada para identificar resíduos de região hipervariável que contribuem significativamente à ligação a antigénio. Alternativamente, ou adicionalmente, pode ser benéfico analisar uma estrutura do complexo de conjugado de anticorpo para identificar pontos de contacto entre o anticorpo e o grupo Z. Tais resíduos de contacto e resíduos vizinhos são candidatos para a substituição de acordo com as técnicas elaboradas no presente documento. Uma vez que tais variantes são geradas, o painel de variantes é submetido a rastreio como é descrito no presente documento

e anticorpos com propriedades superiores num ou mais ensaios relevantes podem ser seleccionados para desenvolvimento posterior.

Outro tipo de variante de aminoácido do anticorpo altera o padrão de glicosilação original do anticorpo por meio da deleção de uma ou mais fracções de hidrato de carbono encontradas no anticorpo e/ou a adição de um ou mais locais de glicosilação que não estão presentes no anticorpo.

A glicosilação de anticorpos é tipicamente N-ligado ou O-ligado. N-ligado refere-se à união da fracção de hidrato de carbono à cadeia lateral de um resíduo de asparagina. As sequências de tripéptido Asn X"-Ser e Asn-X"-Thr, onde X" é qualquer aminoácido excepto prolina, são geralmente as sequências de reconhecimento para a união enzimática da fracção de hidrato de carbono à cadeia lateral de asparagina. Assim, a presença de quaisquer destas sequências de tripéptido num polipéptido cria um local de glicosilação potencial. A glicosilação O-ligado refere-se à união de um dos açúcares N-acetilgalactosamina, galactose, ou xilose a um ácido hidroxiamino, mais comumente serina ou treonina, embora 5- hidroxiprolina ou 5-hidroxilisina possa também ser utilizada.

A adição de locais de glicosilação ao anticorpo é convenientemente conseguida pela alteração da sequência de aminoácidos tal que contém uma ou mais das sequências de tripéptido descritas anteriormente (para os locais de glicosilação N-ligados). A alteração pode também ser feita pela adição de ou substituição por um ou mais resíduos de serina ou treonina à sequência do anticorpo original (para os locais de glicosilação O-ligados).

Pode ser desejável modificar um anticorpo com respeito à função efectora, por exemplo, para aumentar citotoxicidade mediada por célula dependente de antigénio (ADCC) e/ou citotoxicidade dependente de complemento (CDC)

do anticorpo. Isto pode ser alcançado por meio da introdução de uma ou mais substituições de aminoácidos numa região Fc do anticorpo. Alternativamente, um anticorpo pode ser engenheirado o qual tem regiões Fc duplas e podem deste modo ter capacidades de ADCC e de lise de complemento aumentada. Veja-se G.T. Stevenson *et al.*, *Anticancer Drug Des.* 3:219-230 (1989).

Para aumentar a semivida em soro de um anticorpo, um pode incorporar um epítipo de ligação a receptor selvagem no anticorpo (especialmente um fragmento de anticorpo) como foi descrito na Patente US N° 5.739.277, por exemplo. Como é utilizado no presente documento, o termo "epítipo de ligação a receptor selvagem" refere-se a um epítipo da região Fc de uma molécula de IgG (por exemplo, IgG₁, IgG₂, IgG₃, ou IgG₄) que é responsável por aumentar a semivida em soro *in vivo* da molécula de IgG.

Quadro 3: Aminoácido substituições

Resíduo Original	Substituições exemplares	Substituições preferidas
Ala (a)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Nle	Leu
Leu (L)	Nle; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg, Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr

(continuação)

Resíduo Original	Substituições exemplares	Substituições preferidas
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Nle	Leu

Várias técnicas foram desenvolvidas para a produção de anticorpos inteiros e fragmentos de anticorpo. Tradicionalmente, os fragmentos de anticorpo foram derivados via digestão proteolítica de anticorpos intactos (veja-se, por exemplo, K. Morimoto e K. Inouye, *J. Biochem. Biophys. Methods* 24:107-117 (1992); M. Brennan *et al.*, *Science* 229:81-83 (1985)). No entanto, estes fragmentos podem agora ser produzidos directamente por células hospedeiras recombinantes. Os fragmentos de anticorpo Fab, Fv, V_H, V_L, e scFv podem todos ser expressos em e secretados de *E. coli* como é detalhado a seguir, assim permitindo a produção fácil de grandes quantidades destes fragmentos. Os fragmentos de anticorpo podem ser isolados a partir das bibliotecas de fago de anticorpo discutidas anteriormente. Alternativamente, fragmentos Fab'-SH podem ser directamente recuperados de *E. coli* e quimicamente acoplados para formar os fragmentos F(ab')₂ (P. Carter *et al.*, *Biotechnology* 10:163-167 (1992)). De acordo com outra abordagem, os fragmentos F(ab')₂ podem ser isolados directamente de cultura de célula hospedeira recombinante:

Uma variedade de sistemas de hospedeiro/vector de expressão pode ser utilizada para expressar anticorpos. Estes sistemas incluem, mas não são limitados a microorganismos tais como bactérias transformadas com vectores de expressão de bacteriófago, plasmídeo ou ADN de cosmídeo recombinante; levedura transformada com vectores

de expressão de levedura; sistemas de célula de insecto infectada com vectores de expressão de vírus (por exemplo, baculovírus); sistemas de célula de planta transfectada com vectores de expressão de vírus (por exemplo, vírus do mosaico da couve-flor, CaMV; vírus do mosaico do tabaco, TMV) ou transformada com vectores de expressão bacterianos (por exemplo, plasmídeo Ti ou pBR322); ou sistemas de célula animal.

As células de mamíferos que são úteis em expressão de anticorpo recombinante incluem, mas não são limitados a células VERO, células HeLa, linhas de células de ovário de Hamster chines (CHO), células COS (tal como COS-7), células W138, BHK, HepG2, 3T3, RIN, MDCK, A549, PC12, K562 e 293, bem como linhas de célula de hibridoma como é descrito no presente documento. As células de mamíferos são preferidas para a preparação daqueles anticorpos que são tipicamente glicosilados e requerem redobramento apropriado para a actividade. As células de mamíferos preferidas incluem células CHO, células de hibridoma, e células mielóides.

Alguns protocolos exemplares para a expressão recombinante de anticorpos são descritos no presente documento a seguir.

O termo "vector de expressão" ou "vector" refere-se a um plasmídeo, fago, vírus ou vector, para expressar um polipéptido de uma sequência de ADN (ARN). Um vector de expressão pode compreender uma unidade transcricional que compreende (1) uma ou mais sequências reguladoras que controlam a expressão genética, por exemplo, promotores ou melhoradores, (2) uma ou mais sequências que codificam um ou mais polipéptidos, e (3) sequências de iniciação e terminação de transcrição apropriadas. Os vectores de expressão destinados a utilização em sistemas de expressão em levedura ou eucarióticos preferentemente incluem uma sequência líder que possibilita a secreção extracelular de proteína traduzida por uma célula hospedeira.

Alternativamente, onde um(ns) polipéptido(s) de anticorpo é/são expresso(s) sem uma sequência líder ou de transporte, pode(m) incluir um resíduo de metionina amino terminal. Este resíduo pode ou pode não ser subsequentemente clivado a partir da proteína recombinante expressa para proporcionar um produto de anticorpo final.

Os anticorpos, especificamente fragmentos de anticorpo, podem ser expressos em sistemas procarióticos tais como *E. coli*. Em outro exemplo, a sequência de ADN que codifica o péptido de agente de ligação específica pode ser amplificada por PCR e clonada num vector apropriado, tal como, por exemplo, pGEX-3x (Pharmacia). O vector pGEX é projectado para produzir uma proteína de fusão que compreende glutathione-S-transferase (GST), codificada pelo vector, e um péptido codificado por um fragmento de ADN inserido no local de clonagem de vector. Os iniciadores para PCR podem ser gerados para incluir, por exemplo, um local de clivagem apropriado. A construção de péptido de anticorpo pGEX-3x é transformada em células XL-1 Blue de *E. coli* (Stratagene, La Jolla Calif.), e transformantes individuais são isolados e crescidos. A proteína de fusão de péptido expressa pode então ser clivada a partir da porção GST da proteína de fusão.

A expressão de polinucleótidos que codifica anticorpos utilizando os sistemas recombinantes descritos anteriormente pode resultar na produção de anticorpos ou fragmentos dos mesmos que precisam ser "redobrados" (para criar apropriadamente várias pontes dissulfeto) a fim de que sejam biologicamente activo.

Os anticorpos, especificamente fragmentos de anticorpo, feitos em células bacterianas podem ser produzidos como um corpo de inclusão insolúvel nas bactérias. Tais anticorpos podem ser purificados como segue. As células hospedeiras podem ser sacrificadas por centrifugação; lavadas em 0,15 M de NaCl, 10 mM de Tris, pH

8, 1 mM de EDTA; e tratadas com 0,1 mg/ml de lisozima (Sigma, St. Louis, Mo.) durante 15 minutos a temperatura ambiente. O lisado pode ser limpo por sonicação, e detritos de células podem ser precipitados por centrifugação durante 10 minutos a 12,000 x g. O anticorpo que contém precipitado pode ser ressuspensão em 50 mM de Tris, pH 8, e 10 mM de EDTA, colocado em camadas sobre 50% de glicerol, e centrifugado durante 30 min a 6000 x g. O precipitado pode ser ressuspensão em solução salina tamponada com fosfato padrão (PBS) livre de iões de Mg e Ca. O anticorpo pode ser purificado adicionalmente por meio do fraccionamento do precipitado ressuspensão num gel de poliacrilamida SDS desnaturante (Sambrook *et al.*, supra). O gel pode ser encharcado em 0,4 M de KCl para visualizar a proteína, que pode ser excisada e electroeluída em tampão de corrida em gel sem SDS.

Os sistemas hospedeiros em mamíferos para a expressão de anticorpos são bem conhecidos a aqueles peritos na especialidade. As estirpes de células hospedeiras podem ser escolhidas para uma capacidade particular de processamento da proteína expressa ou de produção de certas modificações pós-traducionais que serão úteis em proporcionar a actividade de proteína. Tais modificações do polipéptido incluem, mas não são limitadas a, acetilação, carboxilação, glicosilação, fosforilação, lipidação e acilação. Diferentes células hospedeiras tais como CHO, HeLa, MDCK, 293, W138, bem como linhas de célula de hibridoma, e similares têm maquinaria celular específica e mecanismos característicos para tais actividades pós-traducionais e podem ser escolhidas para assegurar a modificação correcta e processamento da proteína estranha introduzida.

Um número de sistemas de selecção pode ser utilizado para recuperar as células que foram transformadas para produção de anticorpo recombinante. Tais sistemas de selecção incluem, mas não são limitados a, genes HSV

timidina quinase, hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase e adenina fosforibosiltransferase, em células tk-, hgp^rt- ou ap^rt-, respectivamente. Também, resistência a antimetabólito pode ser utilizada como a base de selecção para DHFR que confere a resistência a metotrexato; gpt que confere resistência a ácido micofenólico; neo que confere resistência ao aminoglicósido G418 e confere resistência a clorosulfuron; e higo que confere resistência a higromicina. Os genes seleccionáveis adicionais que podem ser úteis incluem trpB, que permite que as células utilizem indole em lugar de triptofano, ou hisD, que permite que as células utilizem histinol em lugar de histidina. Os marcadores que dão uma indicação visual para a identificação de transformantes incluem antocianinas, beta.-glucuronidase e seu substrato, GUS, e luciferase e seu substrato, luciferina.

Em alguns casos, os anticorpos produzidos utilizando procedimentos descritos anteriormente podem necessitar que sejam "redobrados" e oxidados numa estrutura terciária apropriada e permitidos que gerem pontes dissulfeto a fim de serem biologicamente activos. O re-enrolamento pode ser conseguido utilizando um número de procedimentos bem conhecidos no estado da técnica. Tais métodos incluem, por exemplo, a exposição do agente de polipéptido solubilizado a um pH usualmente acima de 7 na presença de um agente caotrópico. A selecção do agente caotrópico é similar às escolhas utilizadas para solubilização de corpo de inclusão. No entanto, um agente caotrópico é tipicamente utilizado numa concentração mais baixa. Um agente caotrópico exemplar é guanidina. Na maioria dos casos, a solução de redobramento/oxidação conterá também um agente redutor mais sua forma oxidada numa proporção específica para gerar um potencial redox particular que tem em conta que o embaralhamento de dissulfeto ocorre para a formação de pontes de cisteína. Alguns pares redox comumente

utilizados incluem cisteína/cistamina, glutathiona/ditiobisGSH, cloreto cúprico, DTT ditiotreitól/DTT ditiano, e 2-mercaptoetanol (bME)/ditio-bME. Em muitos casos, um cossolvente pode ser utilizado para aumentar a eficiência do redobramento. Os cossolventes comumente utilizados incluem glicerol, polietileno glicol de vários pesos moleculares, e arginina.

Linkers e Compostos Ligados

Um agente direccionado AA pode ser covalentemente ligado a um local de combinação num anticorpo directamente ou via um *linker*. Um *linker* apropriado pode ser escolhido para proporcionar suficiente distância entre o agente direccionado e o anticorpo. O desenho geral de uma forma de realização de um *linker* para utilização na preparação de compostos direccionados AA é representado pela fórmula: -X-Y-Z, em que X é uma cadeia de ligação, Y é um grupo de reconhecimento e Z é um grupo reactivo. O *linker* pode ser linear ou ramificado, e inclui opcionalmente um ou mais grupos carbocíclicos ou heterocíclicos. O comprimento de *linker* pode ser visto em termos do número de átomos lineares, com fracções cíclicas tais como anéis aromáticos e similares para ser contado tomando a via mais curta ao redor do anel. Em algumas formas de realização, o *linker* tem um segmento linear de entre 5-15 átomos, em outras formas de realização 15-30 átomos, em ainda outras formas de realização 30-50 átomos, em ainda outras formas de realização 50-100 átomos, e em ainda outras formas de realização 100-200 átomos. Outras considerações de *linker* incluem o efeito sobre as propriedades físicas ou farmacocinéticas do composto direccionado AA ou *linker*-agente direccionado AA resultante, tal como solubilidade, lipofilicidade, hidrofiliabilidade, hidrofobicidade, estabilidade (mais ou menos estável bem como degradação planificada), rigidez, flexibilidade, imunogenicidade,

modulação de ligação de anticorpo, a capacidade de ser incorporado numa micela ou lipossoma, e similares.

A cadeia de ligação X do *linker* inclui qualquer átomo do grupo C, H, N, O, P, S, halogéneo (F, Cl, Br, I), ou um sal dos mesmos. X também podem incluir um grupo tal como um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, oxoalquilo, oxoalcenilo, oxoalcinilo, aminoalquilo, aminoalcenilo, aminoalcinilo, sulfoalquilo, sulfoalcenilo, sulfoalcinilo, fosfoalquilo, fosfoalcenilo, ou fosfoalcinilo. Em algumas formas de realização, X pode incluir uma ou mais estruturas de anel. Em algumas formas de realização, o *linker* é um polímero repetido tal como polietileno glicol que compreende 2-100 unidades.

O grupo de reconhecimento Y do *linker* é opcional, e se estiver presente está localizado entre o grupo reactivo e a cadeia de ligação. Em algumas formas de realização, Y está localizado desde 1-20 átomos de Z. Embora não seja desejado estar sujeito por qualquer teoria, acredita-se que o grupo de reconhecimento aja para posicionar apropriadamente o grupo reactivo no local de combinação de anticorpo de modo que pode reagir com uma cadeia lateral de aminoácido reactiva. Os grupos de reconhecimento exemplares incluem anéis carbocíclicos e heterocíclicos, preferentemente que têm cinco ou seis átomos. No entanto, estruturas de anel maiores também podem ser utilizadas. Em algumas formas de realização, um agente direccionado AA é ligado directamente a Y sem a utilização de um *linker* interveniente.

Z é capaz de formar uma ligação covalente com uma cadeia lateral reactiva num local de combinação de anticorpo. Em algumas formas de realização, Z inclui um ou mais grupos C = O dispostos para formar uma dicetona, uma beta-lactama de acilo, um éster activo, uma halocetona, um grupo ciclohexil dicetona, um aldeído, uma maleimida, um alceno activado, um alcino activado ou, em geral, uma molécula que compreende um grupo abandonante susceptível a

deslocamento nucleofílico ou electrofílico. Outros grupos podem incluir uma lactona, um anidrido, uma alfa-haloacetamida, uma imina, uma hidrazida, ou um epóxido. Os grupos reactivos electrofílicos de *linker* exemplares que podem covalentemente ligar-se a um grupo nucleofílico reactivo (por exemplo, uma cadeia lateral de lisina ou cisteína) num local de combinação de anticorpo incluem beta-lactama de acilo, dicetona simples, éster activo de succinimida, maleimida, haloacetamida com *linker*, halocetona, ciclohexil dicetona, aldeído, amidina, guanidina, imina, eneamina, fosfato, fosfonato, epóxido, aziridina, tioepóxido, um dicetona mascarada ou protegida (um cetel, por exemplo), lactama, sulfonato, e similares, grupos C = O mascarados tais como iminas, cetais, acetais, e qualquer outro grupo electrofílico conhecido. Em certas formas de realização, o grupo reactivo inclui um ou mais grupos C = O dispostos para formar uma beta-lactama de acilo, dicetona simples, éster activo de succinimida, maleimida, haloacetamida com *linker*, halocetona, ciclohexil dicetona, ou aldeído.

O grupo reactivo de *linker* ou similar tal grupo reactivo é escolhido para utilização com um resíduo reactivo num local de combinação particular. Por exemplo, uma fracção química para a modificação por um anticorpo contra aldolase pode ser uma cetona, dicetona, beta lactama, halocetona de éster activo, lactona, anidrido, maleimida, alfa-haloacetamida, ciclohexil dicetona, epóxido, aldeído, amidina, guanidina, imina, eneamina, fosfato, fosfonato, epóxido, aziridina, tioepóxido, dicetona mascarada ou protegida (cetel, por exemplo), lactama, halocetona, aldeído, e similares.

Uma fracção química de grupo reactivo de *linker* adequada para a modificação covalente por um grupo sulfidrílo reactivo num anticorpo pode ser um dissulfeto, haleto de arilo, maleimida, alfa-haloacetamida, isocianato,

epóxido, tioéster, éster activo, amidina, guanidina, imina, eneamina, fosfato, fosfonato, epóxido, aziridina, tioepóxido, dicetona mascarada ou protegida (cetal, por exemplo), lactama, halocetona, aldeído, e similares.

Um perito na especialidade apreciará facilmente que cadeias laterais de aminoácido reactivas nos locais de combinação de anticorpo podem possuir um grupo electrofílico que reage com um grupo nucleofílico num agente direccionado AA ou seu *linker*, ao passo que em outras formas de realização um grupo nucleofílico reactivo numa cadeia lateral de aminoácido reage com um grupo electrofílico num agente direccionado AA ou *linker*.

Um composto direccionado AA pode ser preparado por diversas abordagens. Numa abordagem, um composto de *linker*-agente direccionado AA é sintetizado com um *linker* que inclui um ou mais grupos reactivos projectados para a reacção covalente com uma cadeia lateral de um aminoácido num local de combinação de um anticorpo. O composto de *linker*-agente direccionado e anticorpo são combinados sob condições onde o grupo reactivo de *linker* forma uma ligação covalente com a cadeia lateral de aminoácido.

Em outra abordagem, a ligação pode ser alcançada por meio da sintetização de um composto de *linker*-anticorpo que compreende um anticorpo e um *linker* em que o *linker* inclui um ou mais grupos reactivos projectados para a reacção covalente com uma fracção química apropriada de um agente direccionado AA. Um agente direccionado AA pode necessitar ser modificado para proporcionar a fracção apropriada para a reacção com o grupo reactivo de *linker*. O anticorpo-*linker* e agente direccionado AA são combinados sob condições onde o grupo reactivo de *linker* liga-se covalentemente ao agente direccionado e/ou biológico.

Uma abordagem adicional para formar um composto direccionado AA-anticorpo utiliza um desenho de *linker* duplo. Em certas formas de realização, um composto de

linker-agente direccionado AA é sintetizado o qual compreende um agente direccionado AA e um *linker* com um grupo reactivo. Um composto de *linker*-anticorpo é sintetizado o qual compreende um anticorpo e um *linker* com um grupo químico susceptível a reactividade com o grupo reactivo do *linker*-agente direccionado AA da primeira etapa. Estes dois compostos que contêm *linker* são então combinados sob condições de acordo com as quais os *linkers* se ligam covalentemente, formando o composto direccionado AA-anticorpo.

Os grupos funcionais exemplares que podem ser envolvidos na ligação incluem, por exemplo, ésteres, amidas, éteres, fosfatos, amino, ceto, amidina, guanidina, iminas, eneaminas, fosfatos, fosfonatos, epóxidos, aziridinas, tioepóxidos, dicetonas mascaradas ou protegidas (cetais, por exemplo), lactamas, halocetonas, aldeídos, tiocarbamato, tioamida, tioéster, sulfeto, dissulfeto, fosforamida, sulfonamida, ureia, tioureia, carbamato, carbonato, hidroxamida, e similares.

O *linker* inclui qualquer átomo do grupo C, H, N, O, P, S, halogéneo (F, Cl, Br, I), ou um sal dos mesmos. O *linker* também pode incluir um grupo tal como um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, oxoalquilo, oxoalcenilo, oxoalcinilo, aminoalquilo, aminoalcenilo, aminoalcinilo, sulfoalquilo, sulfoalcenilo, sulfoalcinilo, grupo fosfoalquilo, fosfoalcenilo, ou fosfoalcinilo. O *linker* também pode incluir uma ou mais estruturas de anel. Como é utilizado no presente documento, uma "estrutura de anel" inclui anéis carbocíclicos saturados, insaturados, e aromáticos e anéis heterocíclicos saturados, insaturados, e aromáticos. As estruturas de anel podem ser mono-, bi-, ou policíclicos, e incluem anéis fusionados ou não fusionados. Além disso, as estruturas de anel são opcionalmente substituídas com grupos funcionais bem conhecidos no estado da técnica, que incluem, mas não são limitados a halogéneo, grupo oxo, -OH,

-CHO, -COOH, -NO₂, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, alquilo C₁₋₆, alcenilo C₂₋₆, alcinilo C₂₋₆, oxoalquilo C₁₋₆, oxoalcenilo, oxoalcinilo, aminoalquilo, aminoalcenilo, aminoalcinilo, sulfoalquilo, sulfoalcenilo, sulfoalcinilo, fosfoalquilo, fosfoalcenilo, ou fosfoalcinilo. As combinações dos grupos e anéis anteriores podem também estar presentes nos *linkers* de compostos direccionados AA.

Um aspecto da invenção é um conjugado de *linker*-agente direccionado AA que tem a Fórmula I:



em que [agente direccionado AA] é um péptido de agente direccionado AA.

A fracção de *linker* L em compostos de Fórmula I pode ser unida à terminação amino, terminação carboxi ou qualquer cadeia lateral de aminoácido de um agente direccionado AA. Em certas formas de realização, L é ligada à terminação carboxi de um agente direccionado AA. Em certas outras formas de realização, L liga-se à terminação amino de um agente direccionado AA. Em ainda outras formas de realização, L liga-se a uma cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica. Para o caso da ligação a uma cadeia lateral electrofílica, L deveria possuir um grupo nucleofílico susceptível a reacção covalente com a cadeia lateral electrofílica. As cadeias laterais electrofílicas exemplares são Asp e Glu. As cadeias laterais nucleofílicas exemplares são Cys, Lys, Ser, Thr, e Tyr. Para o caso da ligação a uma cadeia lateral nucleofílica, L deveria compreender um grupo electrofílico susceptível a reacção covalente com a cadeia lateral nucleofílica. Em outra forma de realização, um aminoácido nucleofílico é adicionado à terminação carboxi ou a terminação amino de um agente direccionado AA e o *linker* L é covalentemente unido à cadeia lateral deste adicional aminoácido. Em certas formas de realização, Lys é adicionado à terminação amino de um agente direccionado AA. Em certas outras formas de

realização, Lys é adicionado à terminação carboxi de um agente direccionado AA.

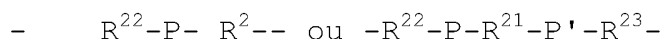
Em compostos de Fórmula I, L é uma fracção de *linker* que tem a fórmula -X-Y-Z, em que:

X é um opcionalmente presente polímero biologicamente compatível ou copolímero em bloco unido a um dos resíduos que compreende um agente direccionado AA;

Y é um grupo de reconhecimento opcionalmente presente que compreende pelo menos uma estrutura de anel; e

Z é um grupo reactivo que é capaz de ligar-se covalentemente a uma cadeia lateral num local de combinação de um anticorpo.

Em algumas formas de realização de compostos na Fórmula I, X é:



em que:

P e P' são independentemente seleccionados do grupo que consiste em óxidos de polioxiálquileno tais como óxido de polietileno, polietiloxazolina, poli-N-vinil pirrolidona, álcool polivinílico, acrilato de polihidroxietilo, polihidroxietilmetacrilato e poliacrilamida, poliaminas que têm grupos amina na estrutura principal de polímero ou nas cadeias laterais de polímero, tais como polilisina, poliornitina, poliarginina, e polihistidina, poliaminas não peptídicas tais como poliaminoestireno, poliaminoacrilato, poli(N-metil aminoacrilato), poli(N-etilaminoacrilato), poli(N,N-dimetil aminoacrilato), poli(N,N-dietilaminoacrilato), poli(aminometacrilato), poli(N-metil aminometacrilato), poli(N-etil aminometacrilato), poli(N,N-dimetil aminometacrilato), poli(N,N-dietil aminometacrilato), poli(etilenoimina), polímeros de aminas quaternárias, tais como poli(cloreto de N,N,N-

trimetilaminoacrilato), poli(cloreto de metiacrilamidopropiltrimetilo de amónio), proteoglicanas tais como condroitin sulfato-A (4-sulfato) condroitin sulfato-C (6-sulfato) e condroitin sulfato-B, polipéptidos tais como poliserina, politreonina, poliglutamina, polissacáridos naturais ou sintéticos tais como quitosana, hidroxietil celulose, e lípidos;

R^{21} , R^{22} , e R^{23} são cada um independentemente uma ligação covalente, -O-, -S-, -NR^b-, alquileno C₁₋₅₀ substituído ou não substituído de cadeia linear ou ramificada, ou heteroalquileno C₁₋₅₀ substituído ou não substituído de cadeia linear ou ramificada;

R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, substituído ou não substituído cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído; e

R^{21} , R^{22} , e R^{23} são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X permanece aproximadamente 200 átomos ou menos.

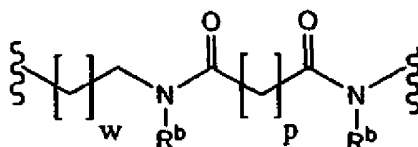
Em algumas formas de realização de compostos de Fórmula I, R^{22} é -(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-O-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(S)-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-S(O)₀₋₂-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-S(O)₀₋₂-NR^b-(CH₂)_v-, ou -(CH₂)_u-P(O)(OR^b)-O-(CH₂)_v-, em que u e v são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20.

Em ainda outras formas de realização de compostos de Fórmula I, R^{22} é -(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-O-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-NR^b-(CH₂)_v-, ou -(CH₂)_u-NR^b-(CH₂)_v-. Em ainda outras formas de realização, R^{22} é -(CH₂)_u-C(O)-NR^b-(CH₂)_v-.

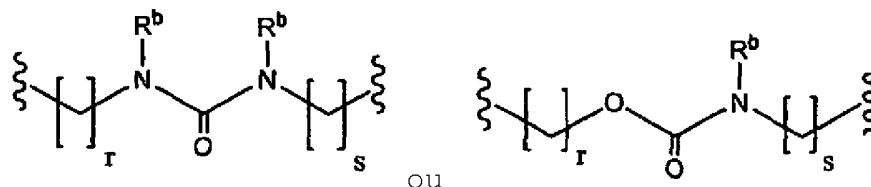
Em algumas formas de realização de compostos de Fórmula I, R^{21} e R^{23} são independentemente $-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_r-C(S)-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-S(O)_{0-2}-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-S(O)_{0-2}-NR^b-(CH_2)_s-$, ou $-(CH_2)_r-P(O)(OR^b)-O-(CH_2)_s-$, em que r , s , e v são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20.

Em ainda outras formas de realização, R^{21} e R^{23} são cada um independentemente $-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-O-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-NR^b-(CH_2)_s-$, ou $-(CH_2)_r-NR^b-(CH_2)_s-$, e $-(CH_2)_r-C(O)-NR^b-(CH_2)_s-$.

Em ainda outras formas de realização, R^{21} e R^{23} independentemente têm cada um a estrutura:

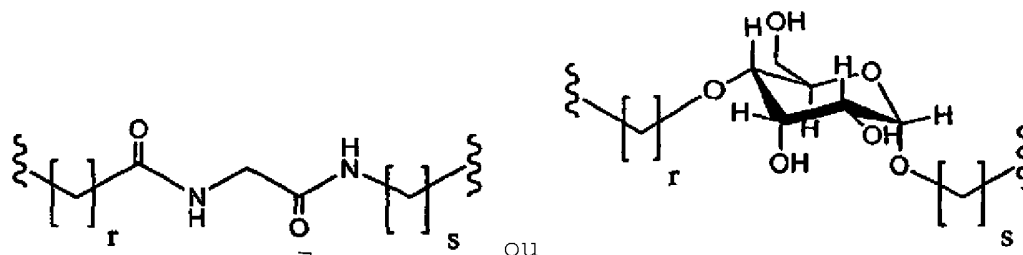


ou



ou

ou

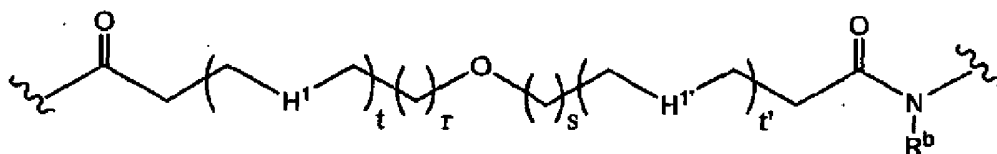


ou

em que p é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 32, 43, 44, ou 45; w , r , e s são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio,

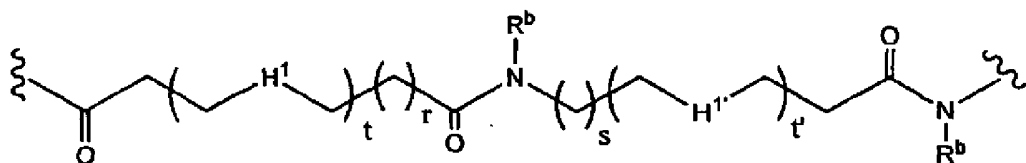
alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



em que H^1 e $H^{1'}$ em cada ocorrência são independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ou 50; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído.

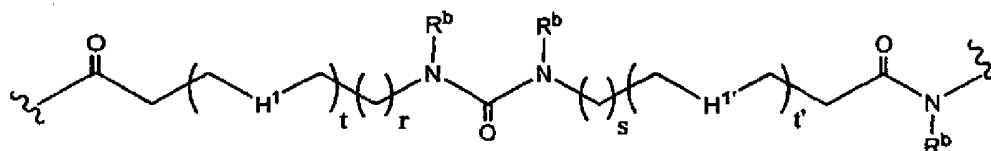
Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



em que H^1 e $H^{1'}$ em cada ocorrência são independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ou 50; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -

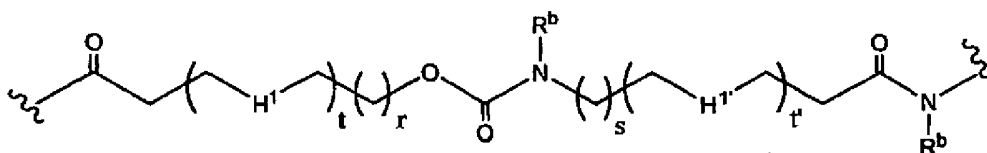
7-alkyl C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alkyl C₀₋₆ substituído ou não substituído.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



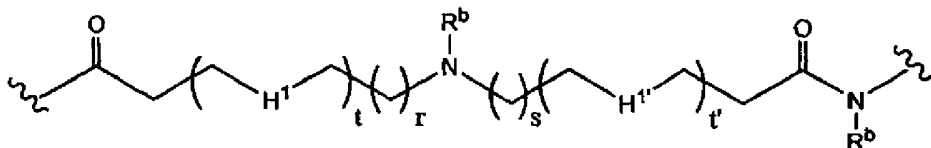
em que H¹ e H^{1'} em cada ocorrência são independentemente N, O, S, ou CH₂; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ou 50; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alkyl C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalkyl C₃₋₇-alkyl C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alkyl C₀₋₆ substituído ou não substituído.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



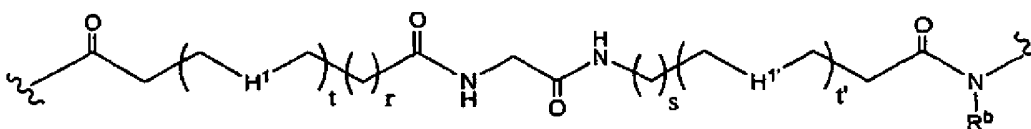
em que H¹ e H^{1'} em cada ocorrência são independentemente N, O, S, ou CH₂; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ou 50; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alkyl C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalkyl C₃₋₇-alkyl C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alkyl C₀₋₆ substituído ou não substituído.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



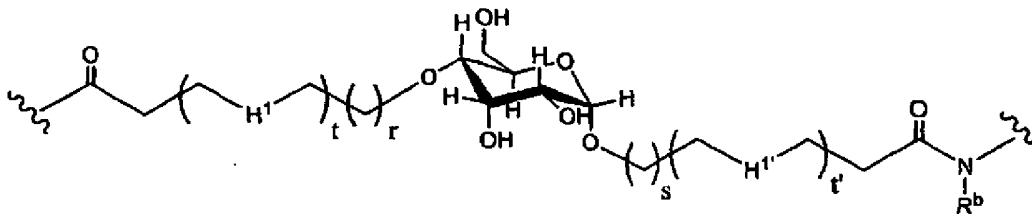
em que H^1 e $H^{1'}$ em cada ocorrência são independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ou 50; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



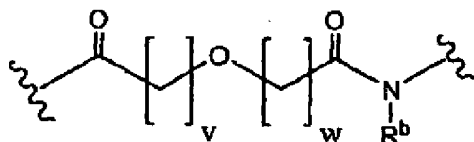
em que H^1 e $H^{1'}$ em cada ocorrência são independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ou 50; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



em que H^1 e $H^{1'}$ em cada ocorrência são independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ou 50; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



em que v e w são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5 e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas destes formas de realização, v é 1, 2 ou 3, w é 1, 2, ou 3, e R^b é hidrogénio.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L é uma fracção de *linker* que tem a fórmula -X-Y-Z, em que:

X é unido a um dos resíduos que compreende um agente direccionado AA, e é um opcionalmente substituído $-R^{22}-$

$[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]_t\text{-R}^{23}\text{-}$, $\text{-R}^{22}\text{-cicloalquil-R}^{23}\text{-}$, $\text{-R}^{22}\text{-aril-R}^{23}\text{-}$, ou $\text{-R}^{22}\text{-heterociclicil-R}^{23}\text{-}$, em que;

R^{22} e R^{23} são cada um independentemente uma ligação covalente, -O- , -S- , $\text{NR}^b\text{-}$, alquileno C_{1-50} substituído ou não substituído de cadeia linear ou ramificada, heteroalquileno C_{1-50} substituído ou não substituído de cadeia linear ou ramificada, alquenileno C_{2-50} de cadeia linear ou ramificada substituído ou não substituído, ou heteroalquenileno C_{2-50} substituído ou não substituído;

R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído;

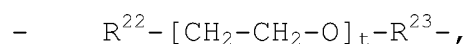
t é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ou 50;

e o tamanho de R^{22} e R^{23} são tal que o comprimento da cadeia principal de X permanece aproximadamente 200 átomos ou menos;

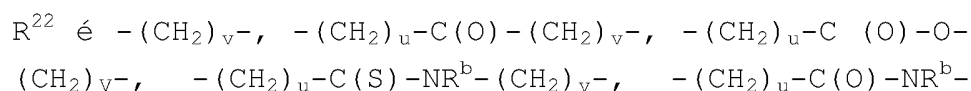
Y é um grupo de reconhecimento opcionalmente presente que compreende pelo menos uma estrutura de anel; e

Z é um grupo reactivo que é capaz de ligar-se covalentemente a uma cadeia lateral num local de combinação de um anticorpo. Em algumas formas de realização de compostos de Fórmula I, se $t > 1$ ou se -X é $\text{-R}^{22}\text{-cicloalquil-R}^{23}\text{-}$, $\text{-R}^{22}\text{-aril-R}^{23}\text{-}$, ou $\text{-R}^{22}\text{-heterociclicil-R}^{23}\text{-}$, Y está presente.

Em algumas formas de realização de compostos de Fórmula I, X é:



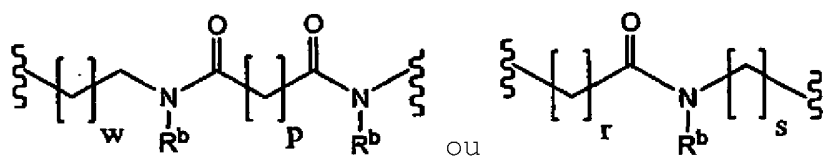
em que:



$(\text{CH}_2)_v-$, $-(\text{CH}_2)_u-\text{NR}^b-(\text{CH}_2)_v-$, $-(\text{CH}_2)_u-\text{O}-(\text{CH}_2)_v-$, $-(\text{CH}_2)_u-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{CH}_2)_v-$, $-(\text{CH}_2)_u-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{NR}^b-(\text{CH}_2)_v-$, ou $-(\text{CH}_2)_u-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)-\text{O}-(\text{CH}_2)_v-$;

u e v são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 e t é 0 a 50.

R^{23} tem a estrutura:



em que:

p é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 32, 43, 44, ou 45;

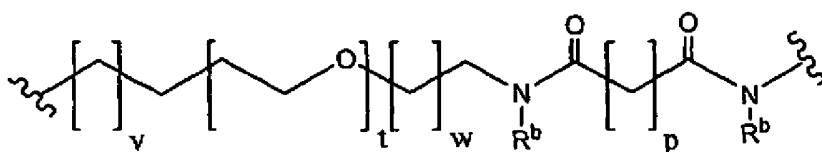
w e r são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20;

s é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20; e

R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquilo C_{0-4} substituído ou não substituído;

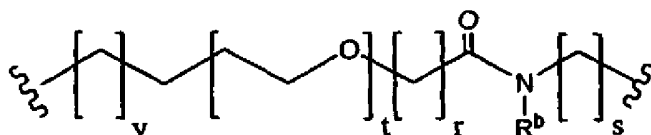
e os valores de t, u, w, p, v, r e s são tal que o comprimento da cadeia principal de X permanece aproximadamente 200 átomos ou menos.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a fórmula:



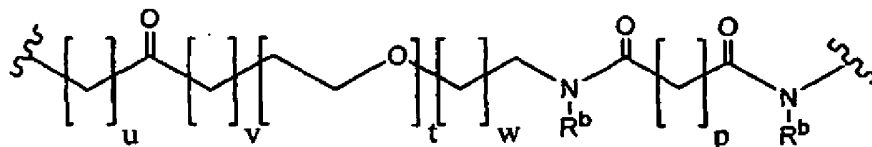
em que os valores de v , t , w , e p são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é menor que 200 átomos, alternativamente é menor que 100 átomos, alternativamente é menor que 75 átomos, alternativamente é menor que 50 átomos, alternativamente é menor que 25 átomos, ou alternativamente é menor que 15 átomos.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



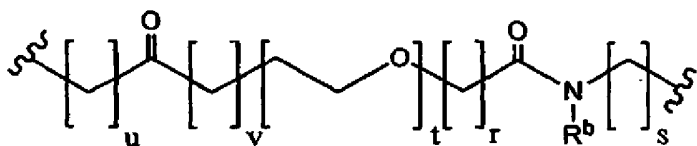
em que os valores de v , t , r , e s são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é menor que 200 átomos, alternativamente é menor que 100 átomos, alternativamente é menor que 75 átomos, alternativamente é menor que 50 átomos, alternativamente é menor que 25 átomos, ou alternativamente é menor que 15 átomos.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



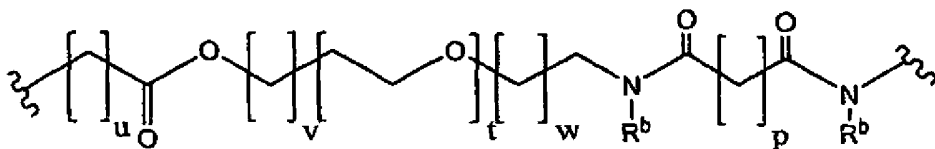
em que os valores de u , v , t , w , e p são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é menor que 200 átomos, alternativamente é menor que 100 átomos, alternativamente é menor que 75 átomos, alternativamente é menor que 50 átomos, alternativamente é menor que 25 átomos, ou alternativamente é menor que 15 átomos..

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



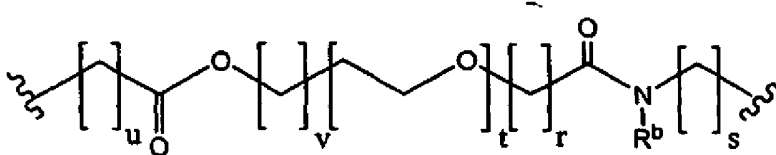
em que os valores de u , v , t , r , e s são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é menor que 200 átomos, alternativamente é menor que 100 átomos, alternativamente é menor que 75 átomos, alternativamente é menor que 50 átomos, alternativamente é menor que 25 átomos, ou alternativamente é menor que 15 átomos.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



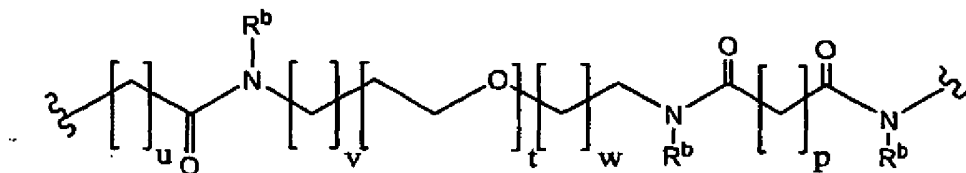
em que os valores de u , v , t , w , e p são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é menor que 200 átomos, alternativamente é menor que 100 átomos, alternativamente é menor que 75 átomos, alternativamente é menor que 50 átomos, alternativamente é menor que 25 átomos, ou alternativamente é menor que 15 átomos.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



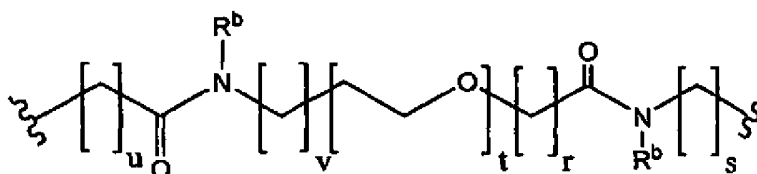
em que os valores de u , v , t , r , e s são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é menor que 200 átomos, alternativamente é menor que 100 átomos, alternativamente é menor que 75 átomos, alternativamente é menor que 50 átomos, alternativamente é menor que 25 átomos, ou alternativamente é menor que 15 átomos.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



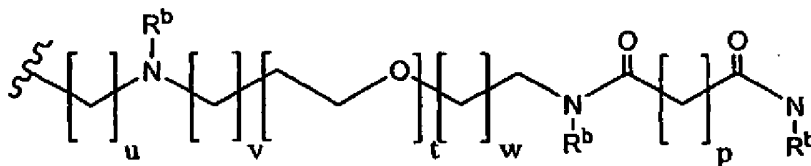
em que os valores de u, v, t, w, e p são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é menor que 200 átomos, alternativamente é menor que 100 átomos, alternativamente é menor que 75 átomos, alternativamente é menor que 50 átomos, alternativamente é menor que 25 átomos, ou alternativamente é menor que 15 átomos.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



em que os valores de u, v, t, r, e s são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é menor que 200 átomos, alternativamente é menor que 100 átomos, alternativamente é menor que 75 átomos, alternativamente é menor que 50 átomos, alternativamente é menor que 25 átomos, ou alternativamente é menor que 15 átomos.

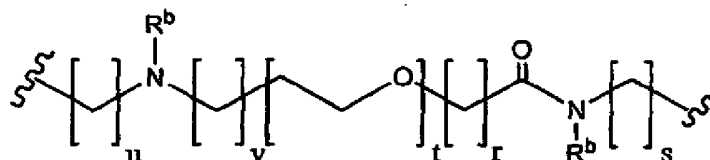
Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



em que os valores de u, v, t, w, e p são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é menor que 200 átomos, alternativamente é menor que 100 átomos, alternativamente é menor que 75 átomos, alternativamente é

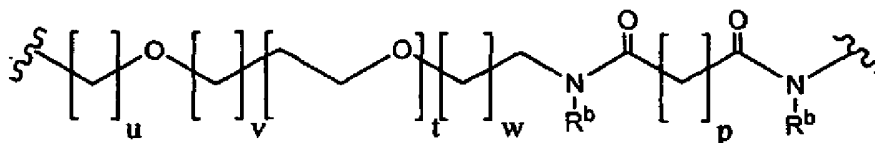
menor que 50 átomos, alternativamente é menor que 25 átomos, ou alternativamente é menor que 15 átomos.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



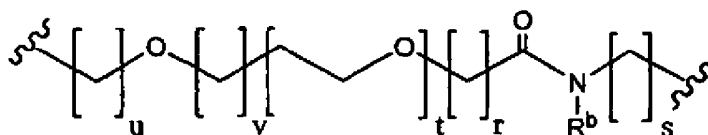
em que os valores de u, v, t, r, e s são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é menor que 200 átomos, alternativamente é menor que 100 átomos, alternativamente é menor que 75 átomos, alternativamente é menor que 50 átomos, alternativamente é menor que 25 átomos, ou alternativamente é menor que 15 átomos.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



em que os valores de u, v, t, w, e p são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é menor que 200 átomos, alternativamente é menor que 100 átomos, alternativamente é menor que 75 átomos, alternativamente é menor que 50 átomos, alternativamente é menor que 25 átomos, ou alternativamente é menor que 15 átomos.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:

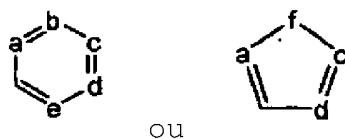


em que os valores de u, v, t, r, e s são seleccionados tal que o comprimento da cadeia principal de X é menor que 200

átomos, alternativamente é menor que 100 átomos, alternativamente é menor que 75 átomos, alternativamente é menor que 50 átomos, alternativamente é menor que 25 átomos, ou alternativamente é menor que 15 átomos.

Em compostos que têm a Fórmula I em que L tem a fórmula X-Y-Z, a estrutura de anel de Y inclui anéis carbocíclicos saturados, insaturados, e aromáticos e anéis heterocíclicos saturados, insaturados, e aromáticos. A(s) estrutura(s) de anel pode(m) ser mono-, bi-, ou policíclico(s), e inclui(m) anéis fusionados ou não fusionados. Além disso, a(s) estrutura(s) de anel é/são opcionalmente substituída(s) com grupos funcionais bem conhecidos no estado da técnica que incluem, mas não são limitados a halogéneo, oxo, -OH, -CHO, -COOH, -NO₂, -CN, -NH₂, amidina, guanidina, hidroxilamina, -C(O)NH₂, amidas secundárias e terciárias, sulfonamidas, grupos alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, oxoalquilo, oxoalcenilo, oxoalcinilo, aminoalquilo, aminoalcenilo, aminoalcinilo, sulfoalquilo, sulfoalcenilo, sulfoalcinilo, fosfoalquilo, phos- phoalcenilo, e fosfoalcinilo.

Em algumas formas de realização de compostos que têm a Fórmula I, a estrutura de anel de Y tem a estrutura opcionalmente substituída:

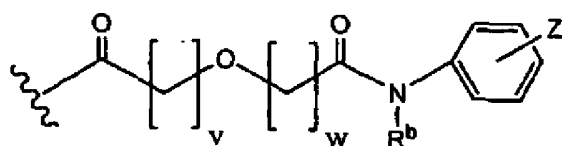


em que a, b, c, d, e e são cada um independentemente carbono ou azoto; f é carbono, azoto, oxigénio, ou enxofre, Y é unido a X e Z independentemente em quaisquer duas posições de anel de valência suficiente; e não mais que quatro de a, b, c, d, e, ou f são simultaneamente azoto.

Quaisquer valências abertas que permanecem nos átomos que constituem a estrutura de anel podem ser preenchidas

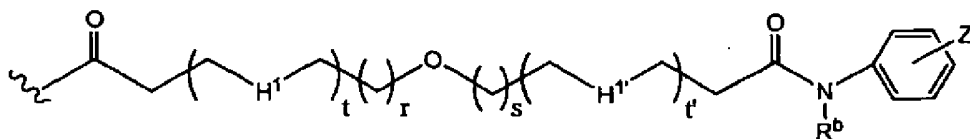
por hidrogénio ou outros substituintes, ou pelas uniões covalentes a X e Z. Por exemplo, se b é carbono, sua valência pode ser preenchida por hidrogénio, um substituinte tal como halogéneo, uma união covalente a X, ou uma união covalente a Z. Em algumas formas de realização, a, b, c, d, e e são cada um carbono, enquanto em outros, a, c, d e f são cada um carbono. Em outras formas de realização, pelo menos um de a, b, c, d, ou e é azoto, e em ainda outras, f é oxigénio ou enxofre. Em ainda outra forma de realização, a estrutura de anel de Y é não substituída. Em certas formas de realização, Y é fenilo.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 1, 2, 3, 4; ou 5; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas outras formas de realização, v é 1, 2 ou 3 e w é 1, 2, ou 3. Em ainda outras formas de realização, v é 1 ou 2 e w é 1 ou 2.

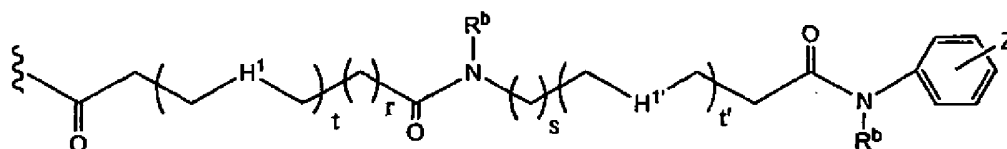
Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



em que H¹ e H^{1'} são cada um independentemente N, O, S, ou CH₂; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5; e t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, ou 5. Em certas destas formas de realização, H¹ e H^{1'} são cada um

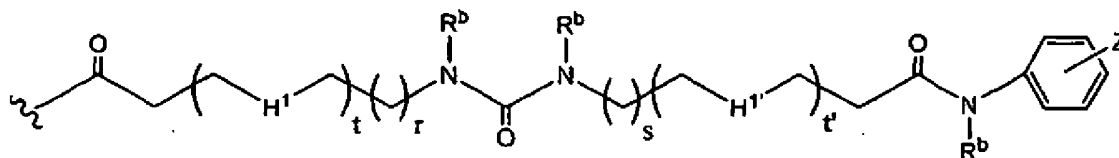
independentemente 0 ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1 ou 2; e t e t' são cada um independentemente 0 ou 1.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



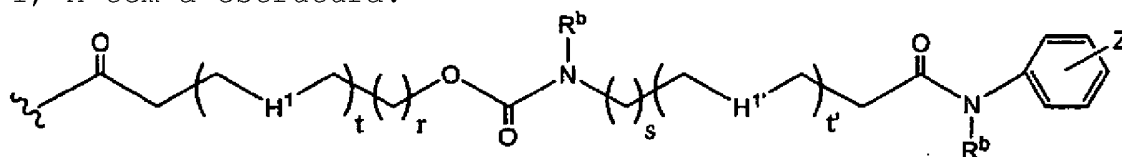
em que H^1 e $\text{H}^{1'}$ são cada um independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_3-7 -alquil C_{0-4} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas destas formas de realização, H^1 e $\text{H}^{1'}$ são cada um independentemente 0 ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1 ou 2; e t e t' são cada um independentemente 0 ou 1.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



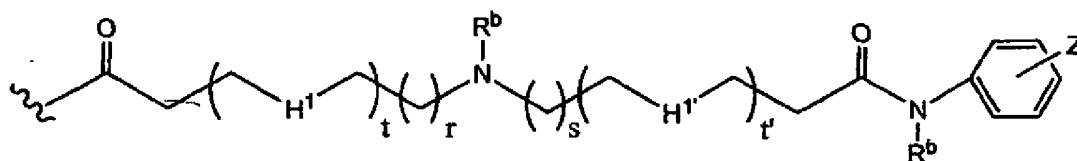
em que H^1 e $\text{H}^{1'}$ são cada um independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_3-7 -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas destas formas de realização, H^1 e $\text{H}^{1'}$ são cada um independentemente 0 ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1 ou 2; e t e t' são cada um independentemente 0 ou 1.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



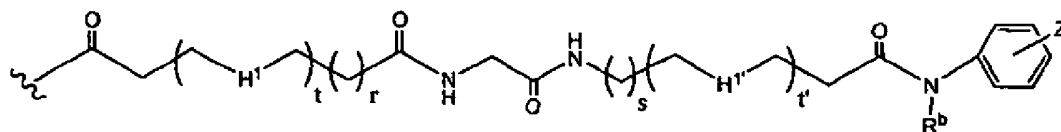
em que H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_3-7 -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas destas formas de realização, H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente O ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1 ou 2; e t e t' são cada um independentemente 0 ou 1.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



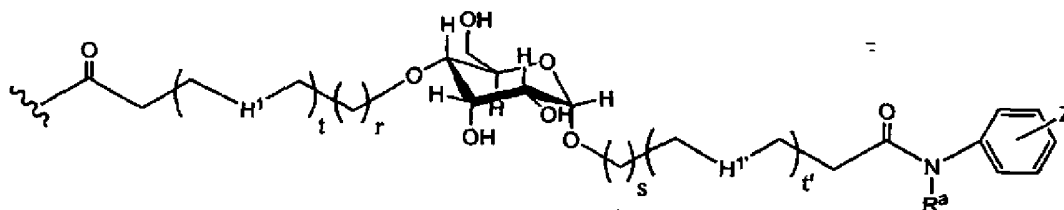
em que H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_3-7 -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas destas formas de realização, H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente O ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1 ou 2; e t e t' são cada um independentemente 0 ou 1.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



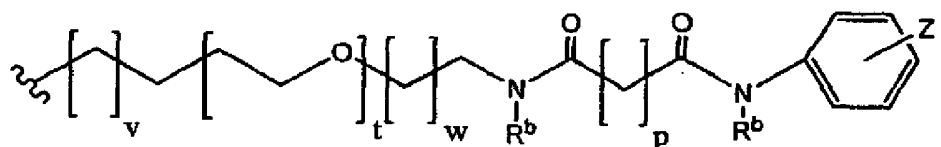
em que H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas destas formas de realização, H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente O ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1 ou 2; e t e t' são cada um independentemente 0 ou 1.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X tem a estrutura:



em que H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5; e t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, ou 5. Em certas destas formas de realização, H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente O ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1 ou 2; e t e t' são cada um independentemente 0 ou 1.

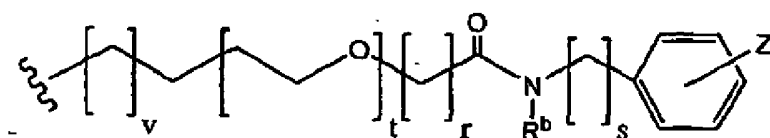
Em certas destas formas de realização de compostos de Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é

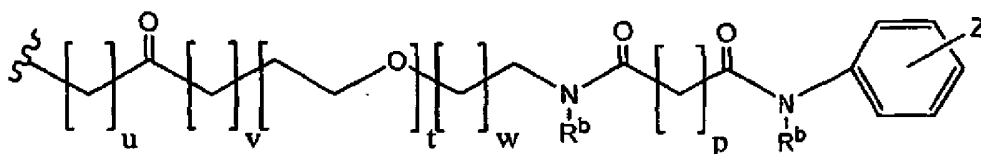
1, 2, 3, 4, ou 5, e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, w é 1; e p é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

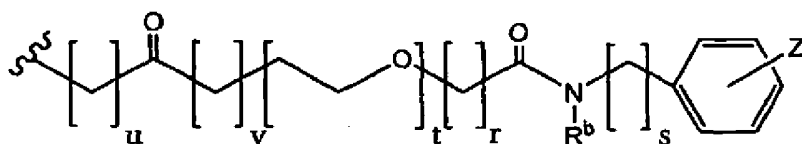
Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de

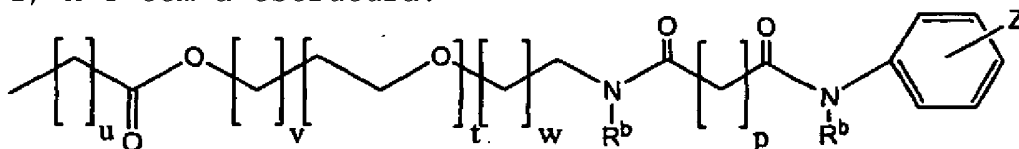
realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



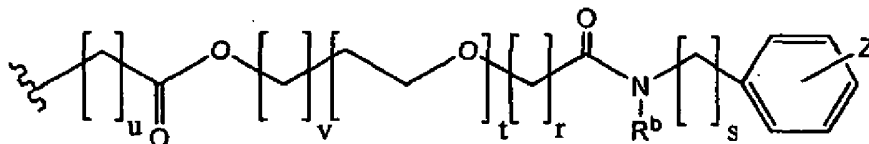
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; e s é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



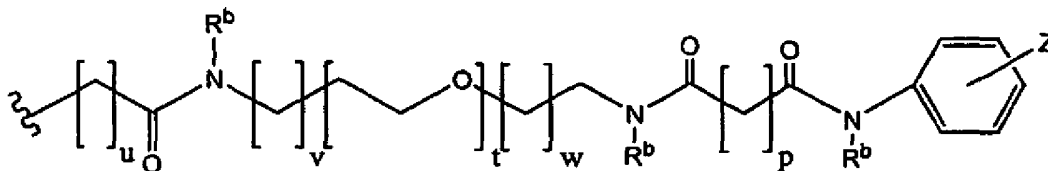
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



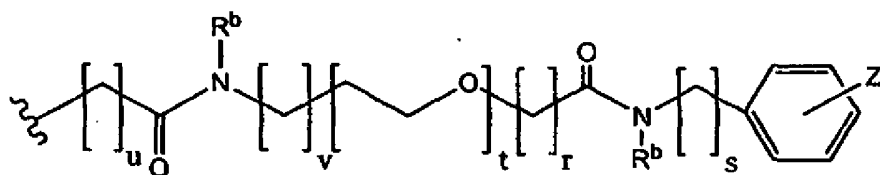
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



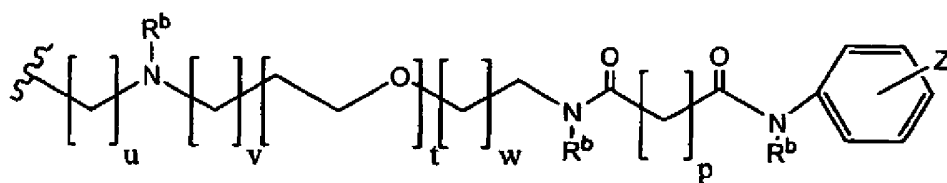
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



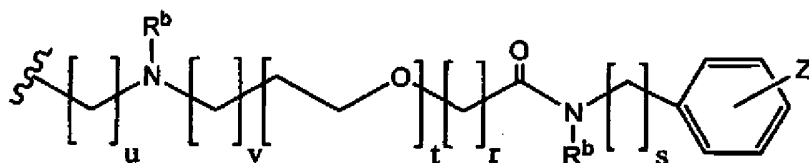
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



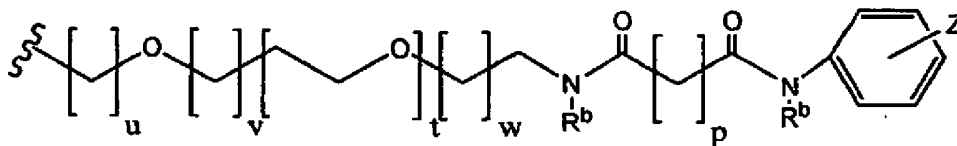
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



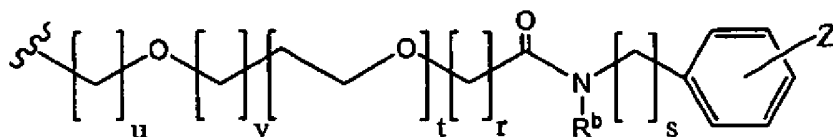
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; e s é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de compostos de Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

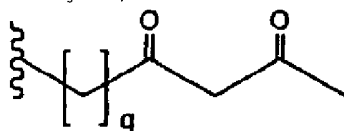
Em compostos que têm a Fórmula I em que L tem a fórmula X-Y-Z, o grupo reactivo Z contém uma fracção capaz de formar uma ligação covalente com um aminoácido num local de combinação de um anticorpo. Por exemplo, Z pode ser alquilo substituído, cicloalquilo substituído, arilo substituído, ariloalquilo substituído, heterociclilo substituído, ou heterociclilalquilo substituído, em que pelo menos um substituinte é uma fracção 1,3-dicetona, uma beta-lactama de acilo, um éster activo, uma alfa-halocetona, um aldeído, uma maleimida, uma lactona, um anidrido, uma alfa haloacetamida, uma amina, uma hidrazida, ou um epóxido. Em algumas tais formas de realização, Z é alquilo substituído.

Z pode ser um grupo que forma uma ligação covalente reversível ou irreversível. Em algumas formas de realização, as ligações covalentes reversíveis podem ser formadas utilizando grupos Z dicetona tais como aqueles mostrados na Figura 8. Assim, as estruturas A-C podem formar ligações covalentes reversíveis com grupos nucleofílicos reactivos (por exemplo, cadeia lateral de lisina ou cisteína) num local de combinação de um

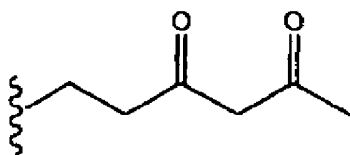
anticorpo. R'_1 , R'_2 , R'_3 , e R_4 nas estruturas A-C da Figura 8 representam substituintes que podem ser C, H, N, O, P, S, halogéneo (F, Cl, Br, I) ou um sal dos mesmos. Estes substituintes também podem incluir um grupo tal como um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, oxoalquilo, oxoalcenilo, oxoalcinilo, aminoalquilo, aminoalcenilo, aminoalcinilo, sulfoalquilo, sulfoalcenilo, ou sulfoalcinilo, grupo fosfoalquilo, fosfoalcenilo, fosfoalcinilo. R'_2 e R'_3 também poderia formar uma estrutura de anel como é exemplificada nas estruturas B e C. X na Figura 8 poderia ser um heteroátomo. Outros grupos Z que formam ligações covalentes reversíveis incluem a amidina, imina, e outros grupos reactivos abrangidos pela estrutura G da Figura 8. A Figura 9 inclui as estruturas de outros grupos reactivos *linkers* que formam ligações covalentes reversíveis, por exemplo, as estruturas B, G, H, e, onde X não é um grupo abandonante, E e F.

Os grupos reactivos Z que formam uma ligação covalente irreversível com um local de combinação de um anticorpo incluem estruturas D-G na Figura 8 (por exemplo, quando G é um imidato) e estruturas A, C e D da Figura 9. Quando X é um grupo abandonante, as estruturas E e F da Figura 9 podem também formar ligações covalentes irreversíveis. Tais estruturas são úteis para unir irreversivelmente um agente direccionado-*linker* a um grupo nucleofílico reactivo a um local de combinação de um anticorpo.

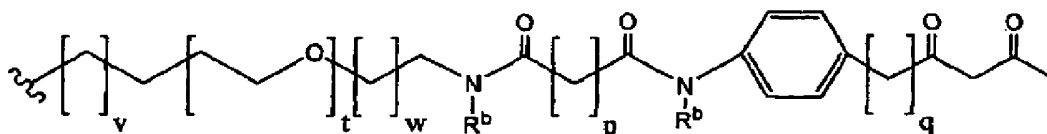
Em outras tais formas de realização, Z é uma fracção 1,3-dicetona. Em ainda outras tais formas de realização, Z é alquilo substituído por uma fracção 1,3-dicetona. Em certas formas de realização, Z tem a estrutura:



em que $q = 0-5$. Em certas outras formas de realização, Z tem a estrutura:

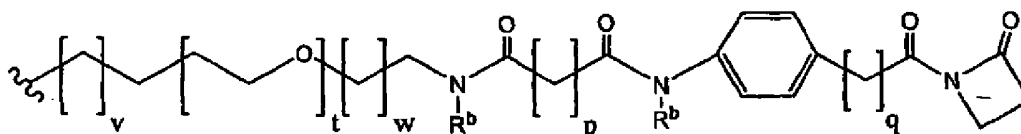


Um *linker* para utilização em compostos direccionados AA e para preparar compostos de *linker*-agente direccionado AA inclui um grupo reactivo 1,3-dicetona como Z. Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

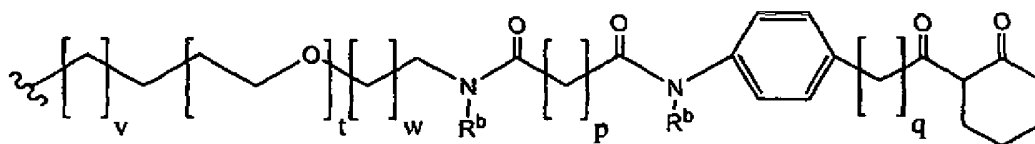
Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de

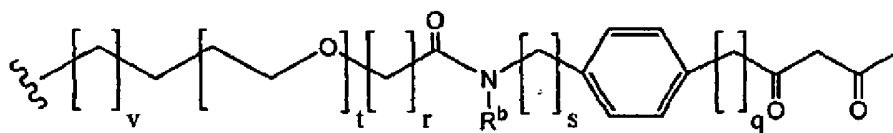
realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



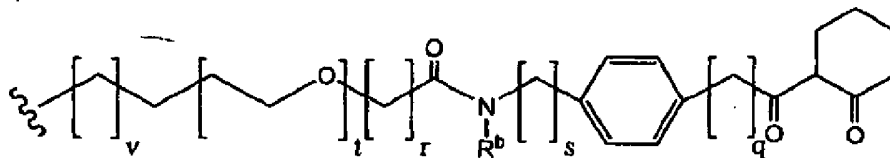
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



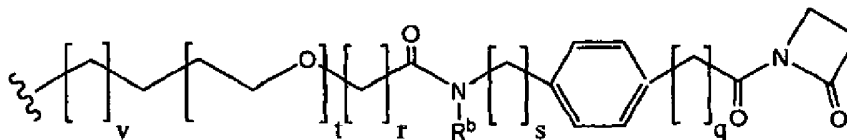
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



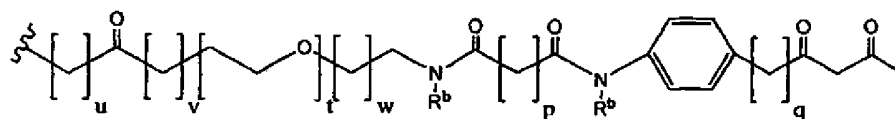
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

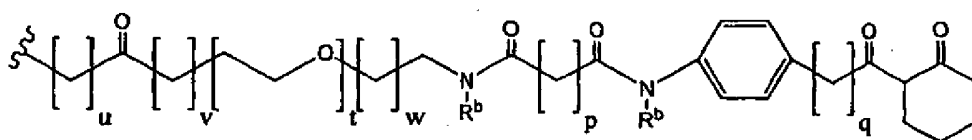
Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas de estes-formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou substituído ou não arilo substituído-

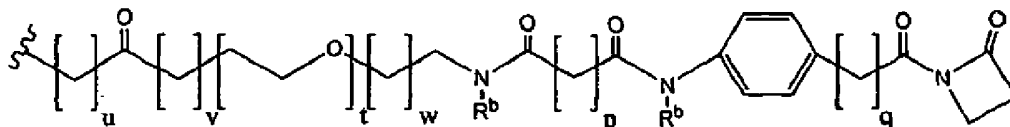
C_{0-6} alquilo. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

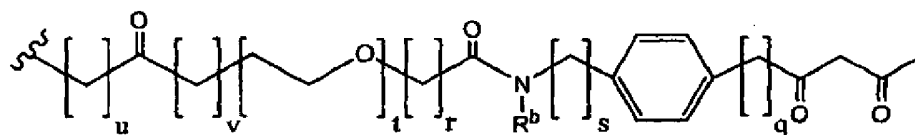
Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;

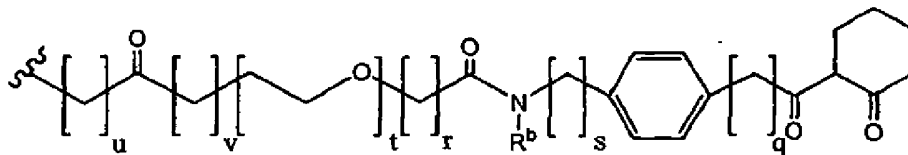
w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

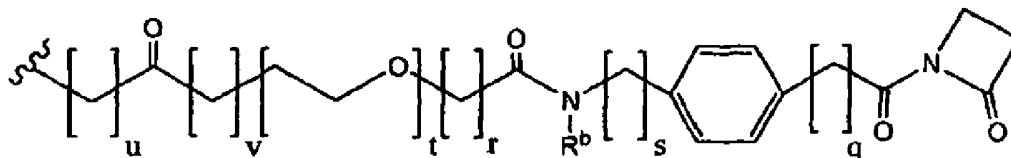
Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído.

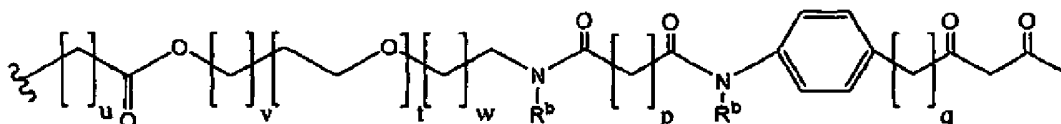
substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

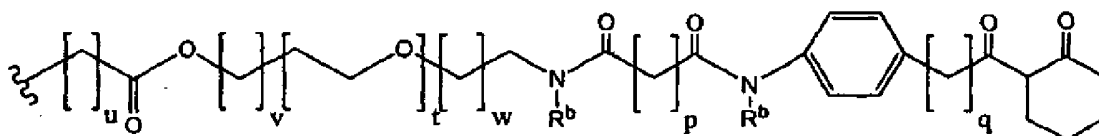
Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas

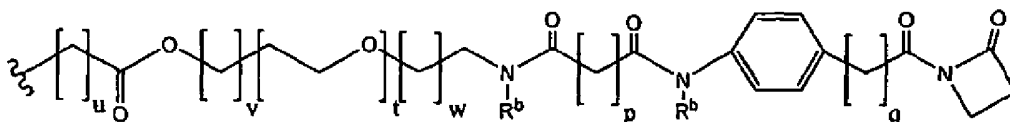
formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



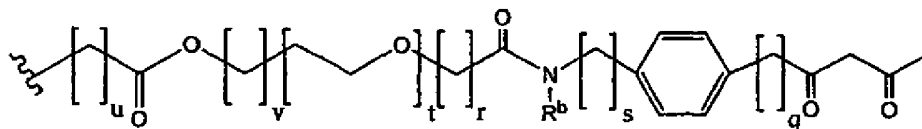
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4; 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



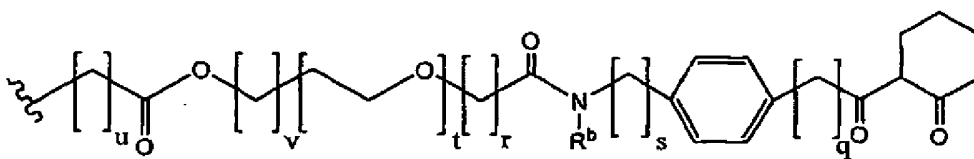
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



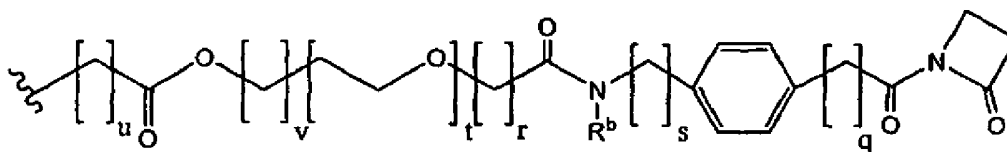
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



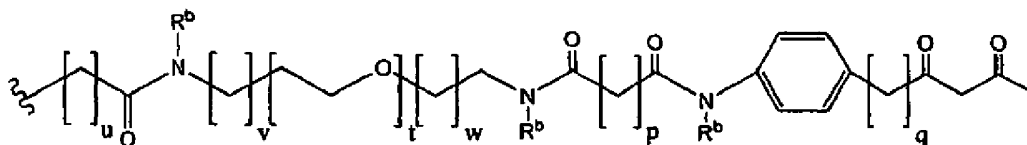
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



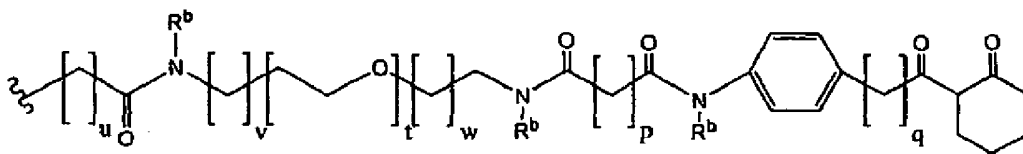
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



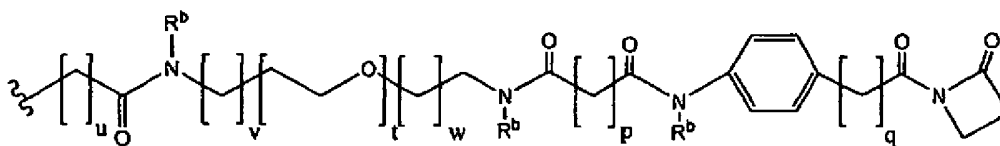
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



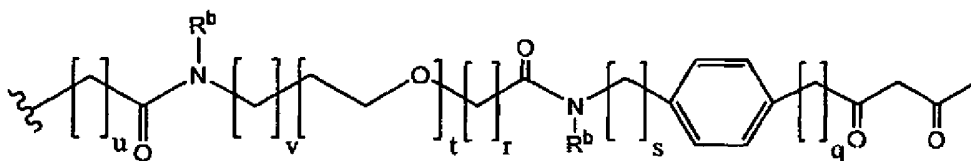
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



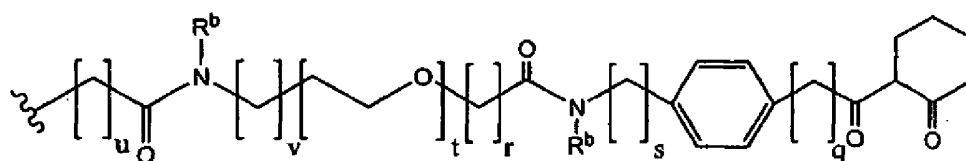
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



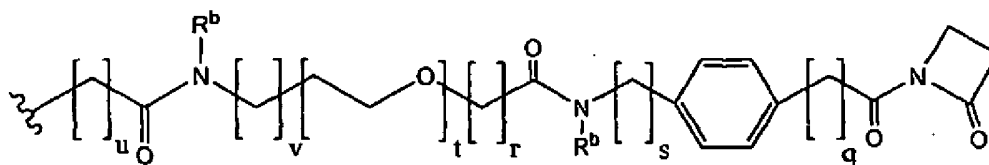
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



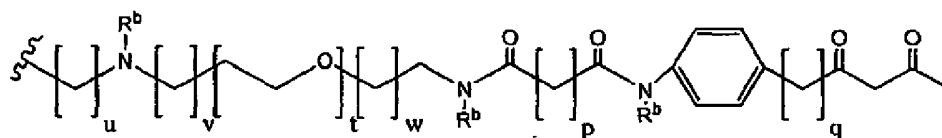
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



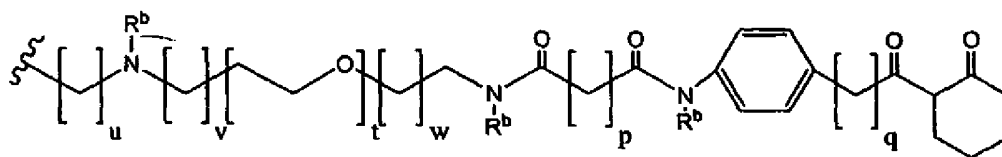
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



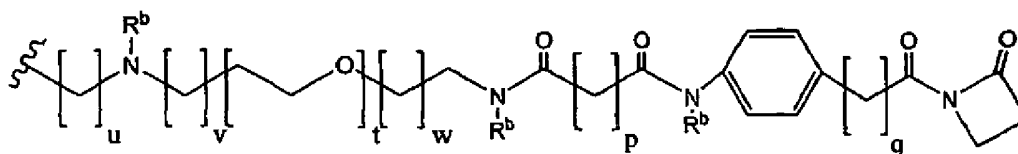
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em ainda algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



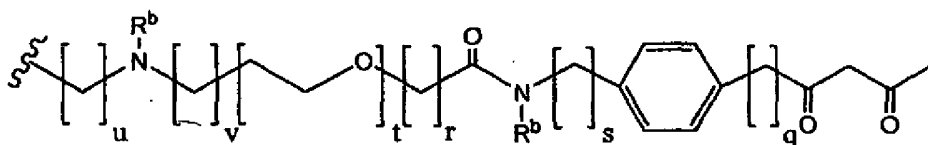
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



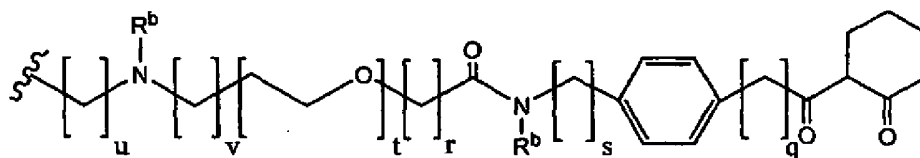
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



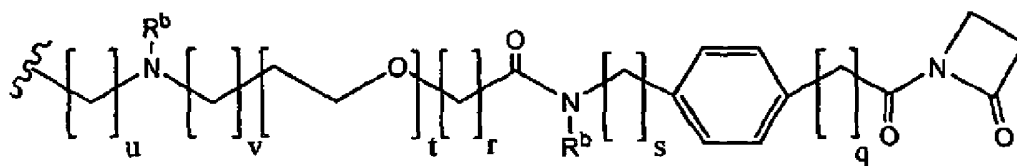
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



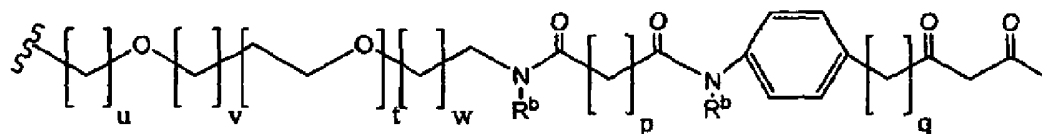
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



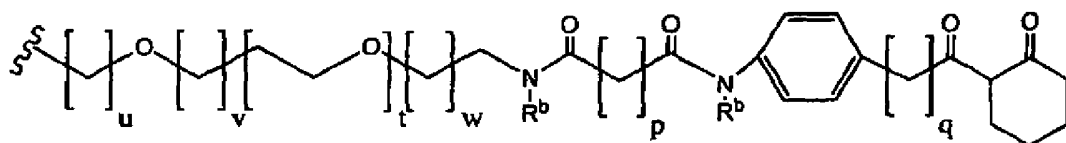
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, substituído ou não substituído C₃₋₁ cicloalquil-C₀₋₆ alquilo, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



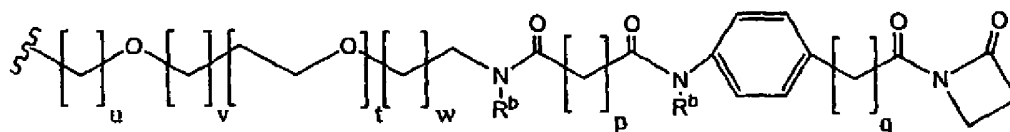
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em ainda outras formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



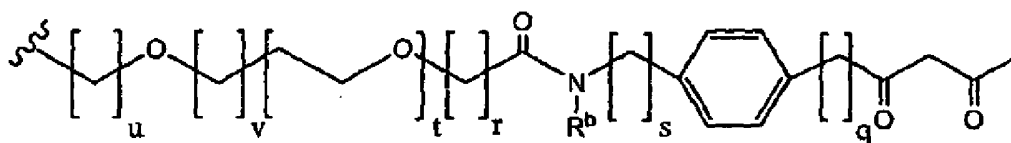
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



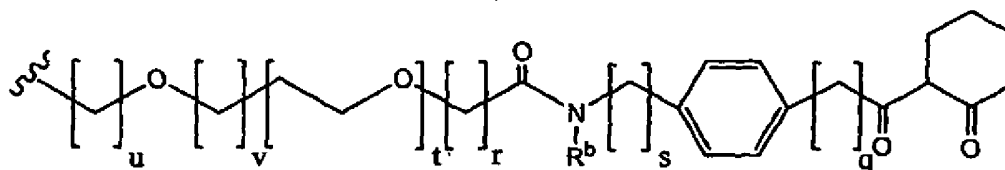
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₅ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



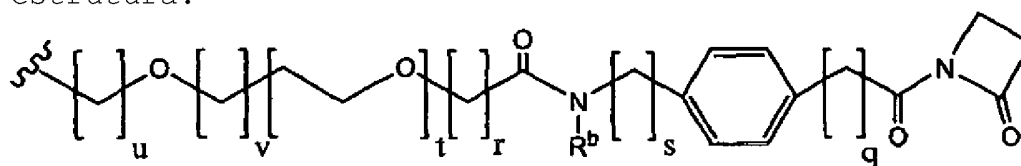
Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

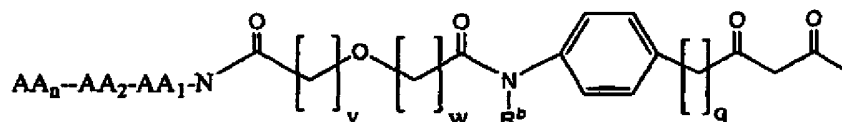
Em certas formas de realização de Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas formas de realização, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

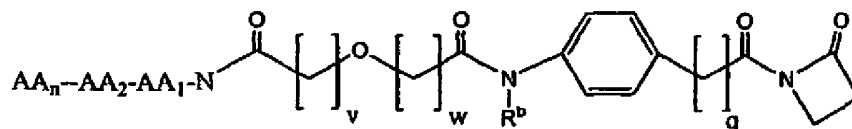
Como é utilizado no presente documento, " $AA_1-AA_2-AA_n$ " refere-se a um agente direccionado AA em que " AA_1 " é o primeiro aminoácido na sequência do agente direccionado AA, como foi medido a partir da terminação N, " AA_2 " é o segundo aminoácido na sequência do agente direccionado AA, como foi medido a partir da terminação N, e " AA_n " é o enésimo aminoácido na sequência do agente direccionado AA, como foi medido a partir da terminação N.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



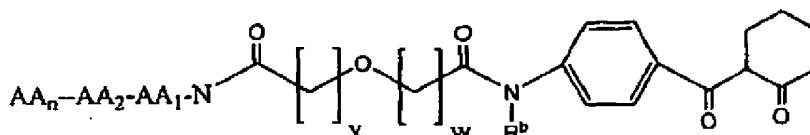
Em certas destas formas de realização, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 1, 2, ou 3; w é 1, 2, ou 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



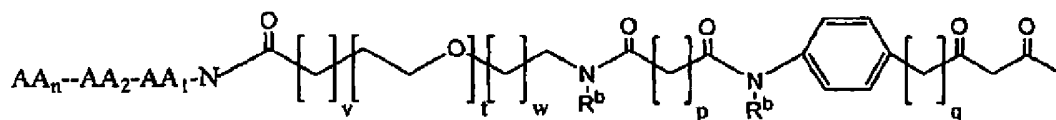
Em certas destas formas de realização, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 1, 2, ou 3; w é 1, 2, ou 3; e q é 0, 1, 2, 3. Em algumas formas de realização, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 1, 2, ou 3; w é 1, 2, ou 3; e q é 0, 1, 2, 3. Em algumas formas de realização, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

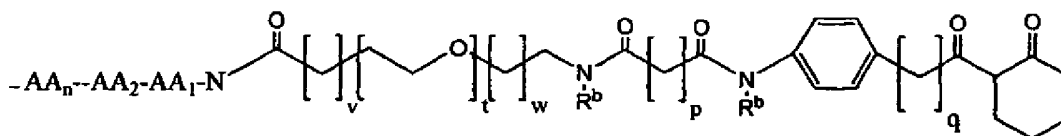
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10}

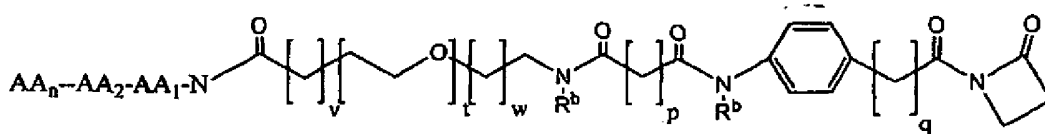
substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

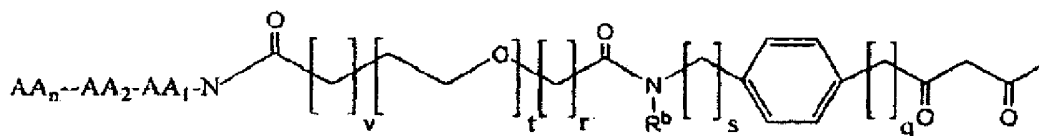
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou

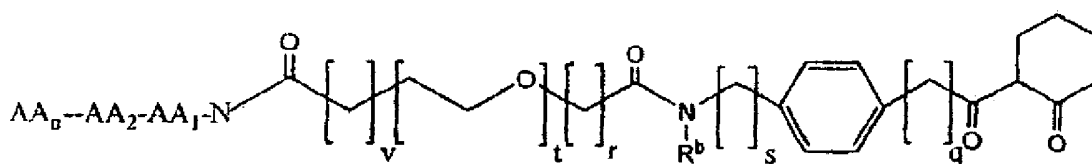
6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3, e em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

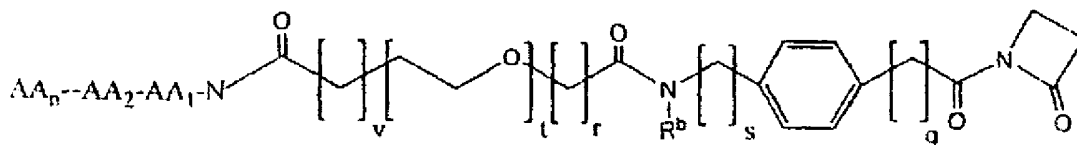
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas

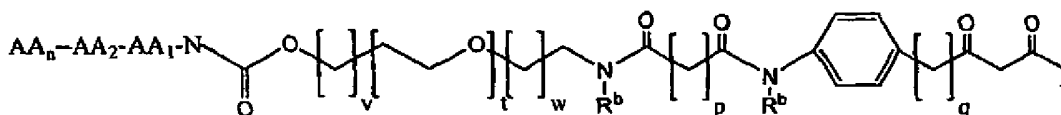
formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



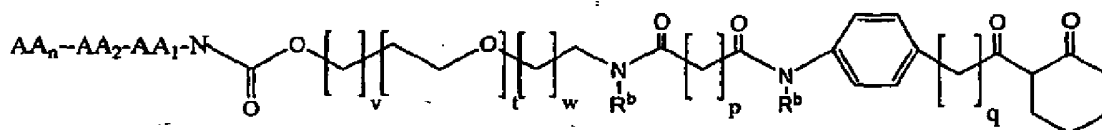
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



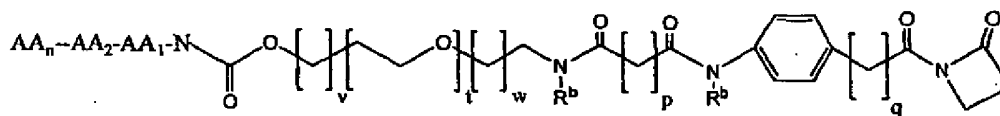
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



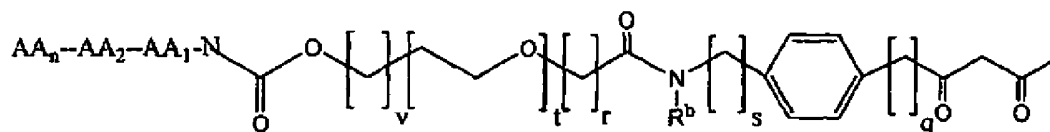
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



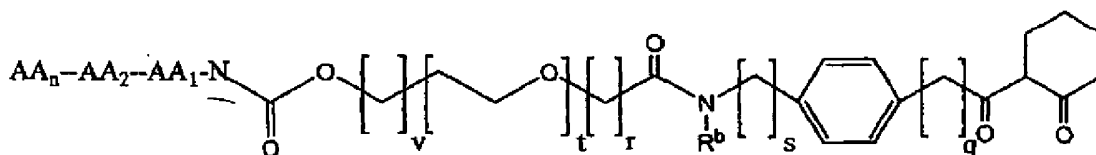
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



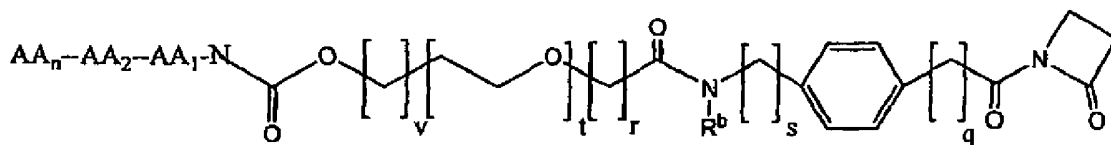
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

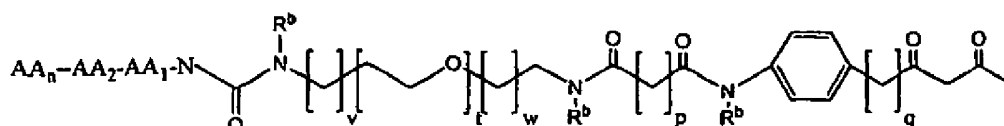
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -

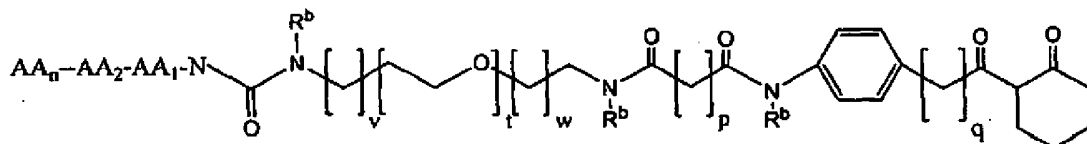
γ -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



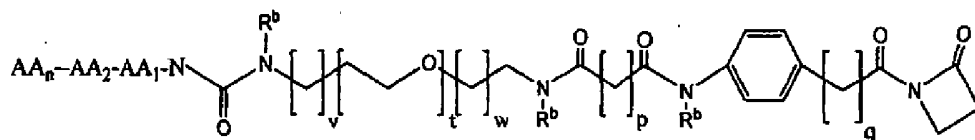
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



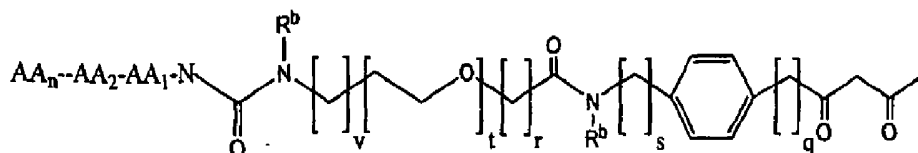
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



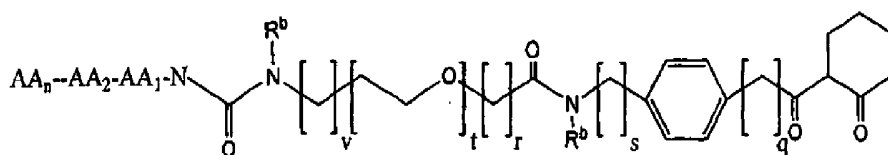
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



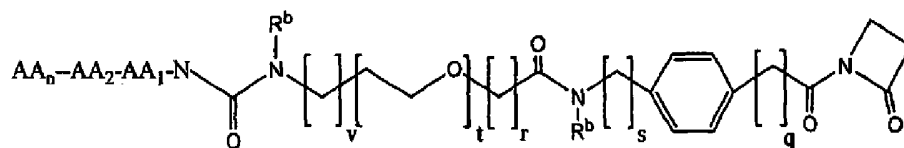
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



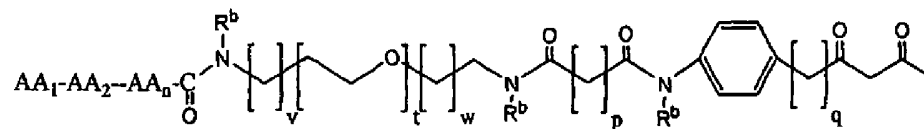
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



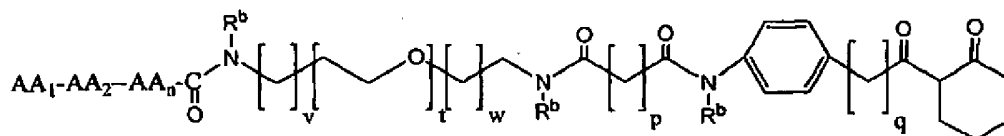
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



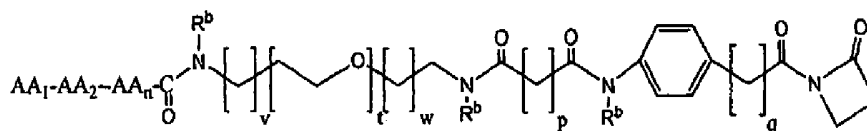
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

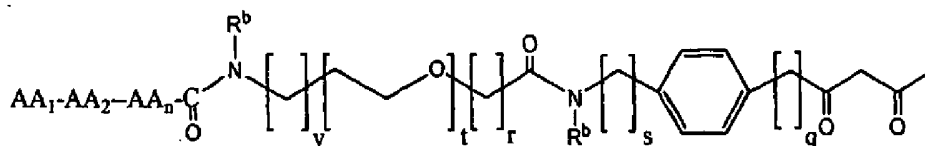
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10}

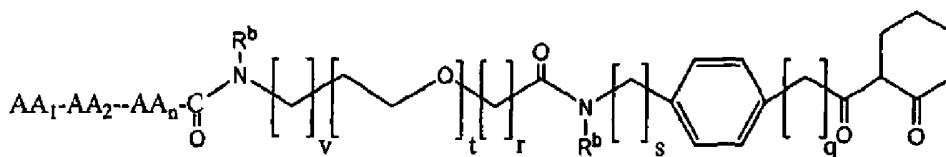
substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

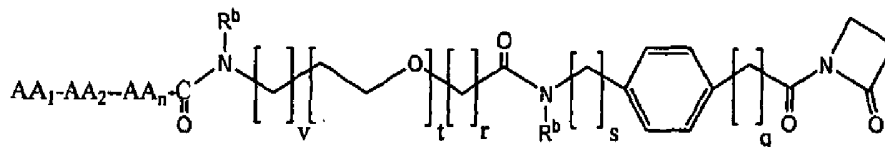
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é

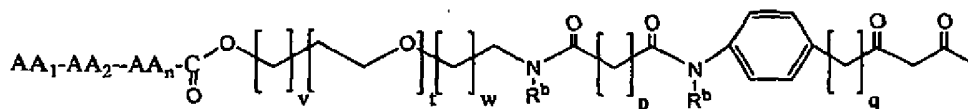
3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



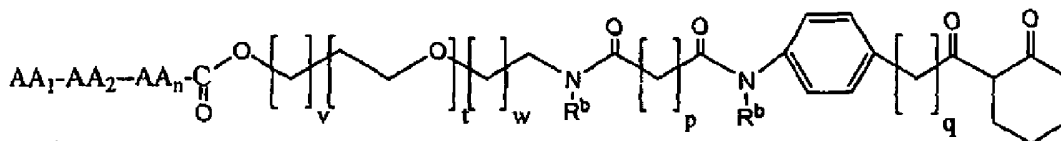
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



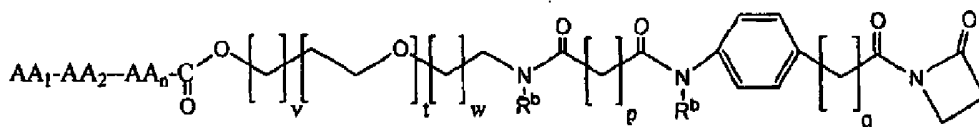
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



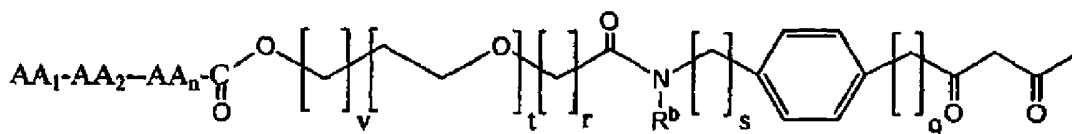
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



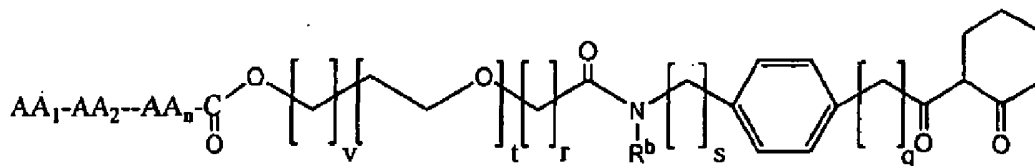
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



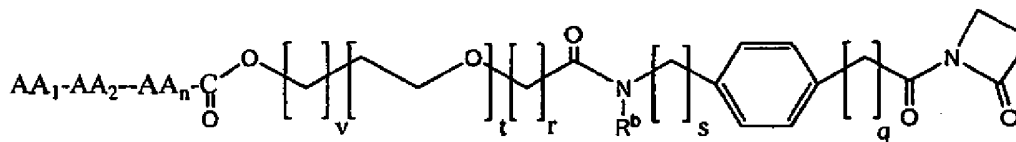
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



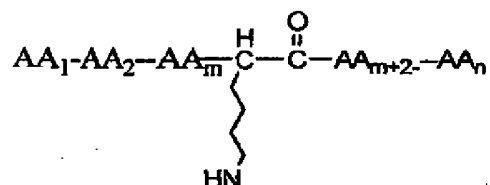
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



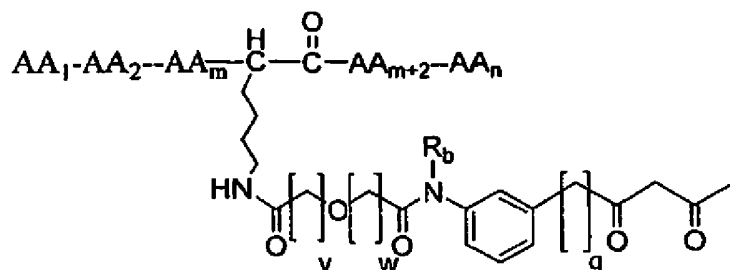
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio,

alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.



como é utilizado no presente documento refere-se a um agente direccionado AA em que "AA₁" é o primeiro aminoácido numa sequência do agente direccionado AA como foi medido a partir da terminação N, "AA₂" é o segundo aminoácido numa sequência do agente direccionado AA como foi medido a partir da terminação N, e "AA_n" é o enésimo aminoácido numa sequência do agente direccionado AA como foi medido a partir da terminação N. O agente direccionado compreende ainda um resíduo de Lys numa posição arbitrária m+1 como foi medido a partir da terminação N. Será apreciado que além da ligação a uma cadeia lateral de Lys no corpo de um agente direccionado AA, é também possível ligar a uma cadeia lateral de Lys na terminação N ou terminação C de um agente direccionado AA.

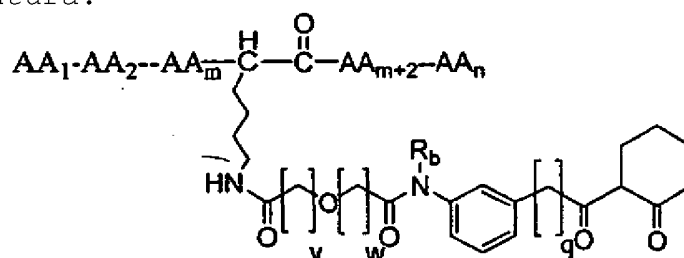
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; q é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R_b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil

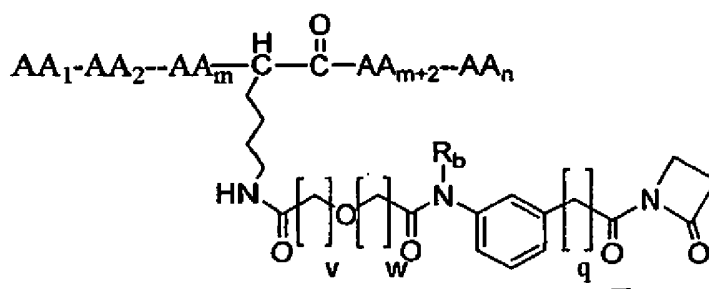
C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 1, 2 ou 3; w é 1, 2 ou 3; e q é 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2, ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; q é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R_b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 1, 2 ou 3; w é 1, 2 ou 3; e q é 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2, ou 3.

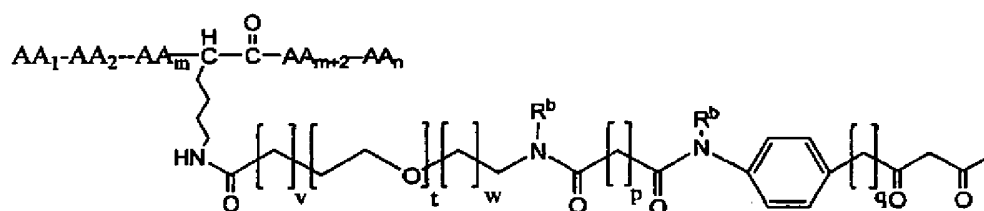
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; q é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R_b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil

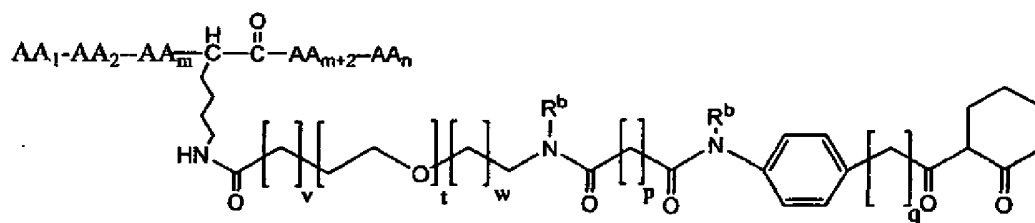
C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alkil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 1, 2 ou 3; w é 1, 2 ou 3; e q é 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2, ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alkil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalkil C₃₋₇-alkil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alkil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

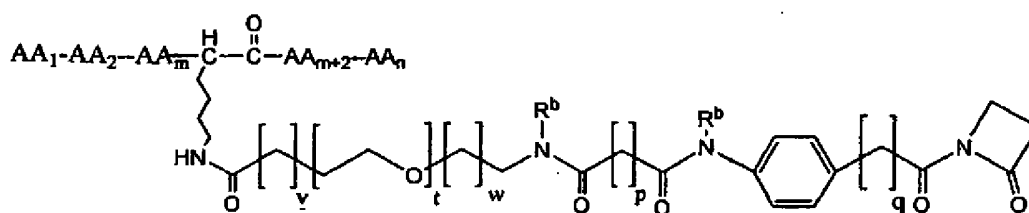
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alkil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalkil C₃₋₇-alkil C₀₋₆

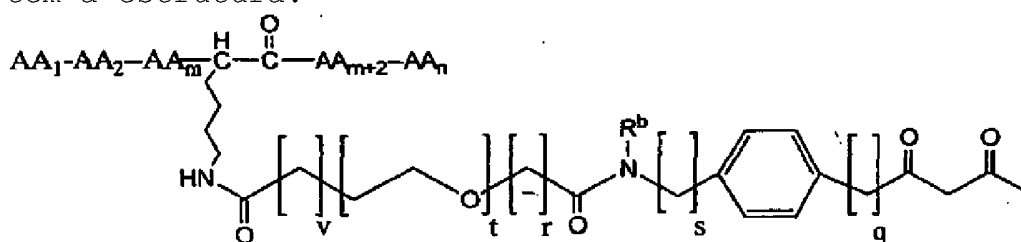
substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é I ou 2; e q é 2 ou 3.

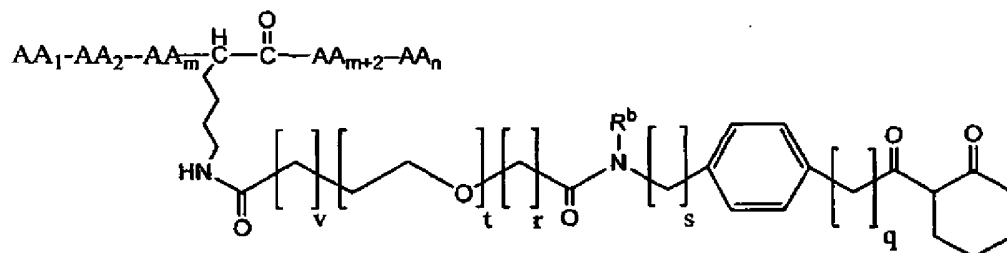
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em

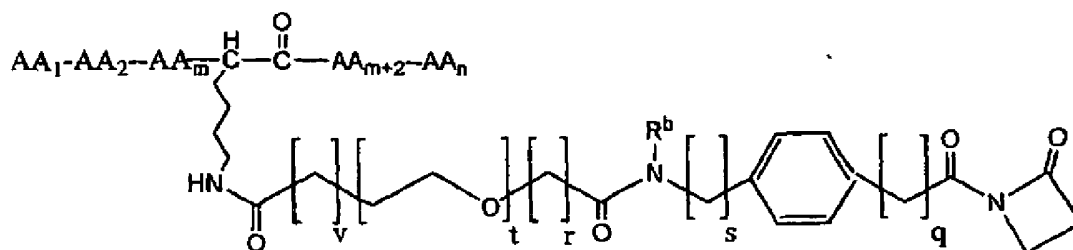
certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

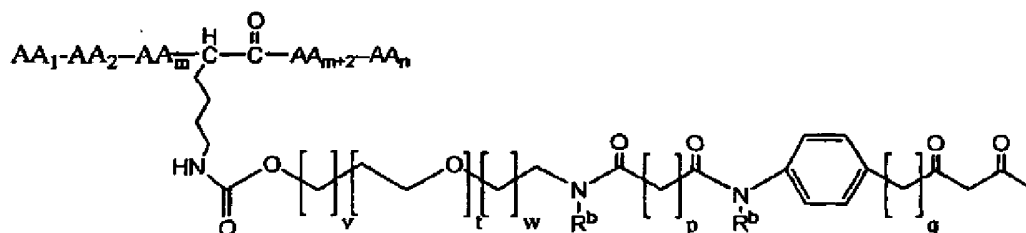
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil

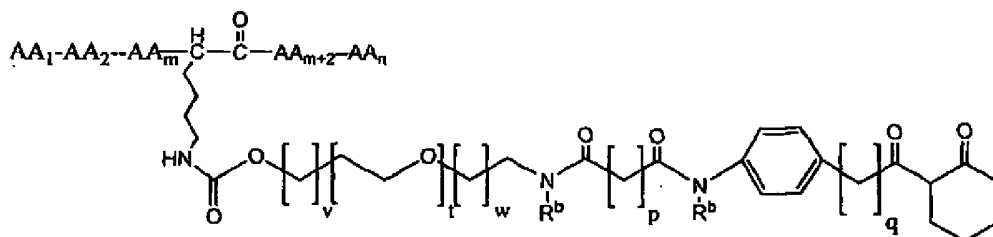
C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

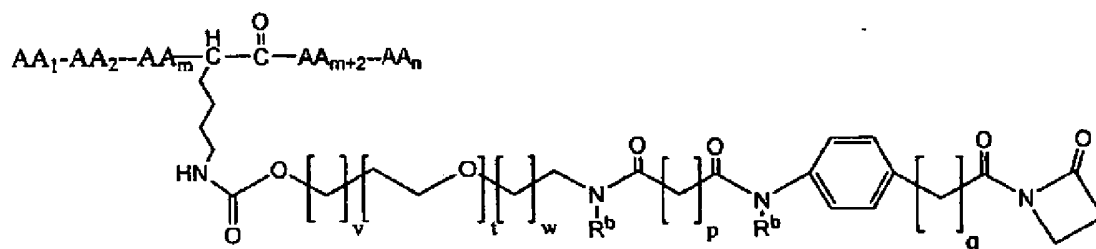
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆

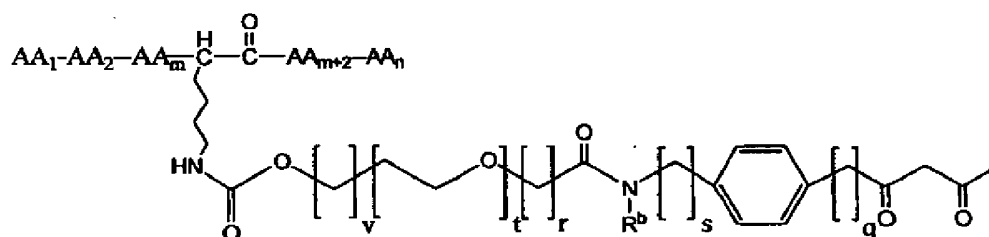
substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

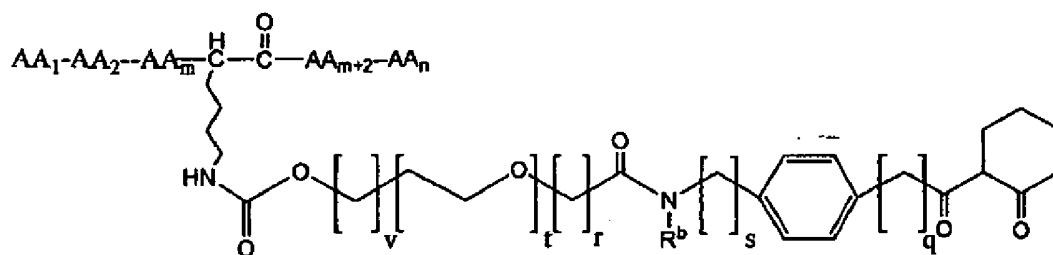
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído,

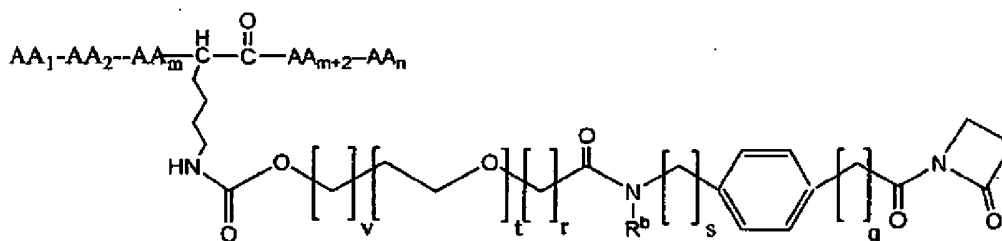
ou aril-alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alkyl C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalkyl C_{3-7} -alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

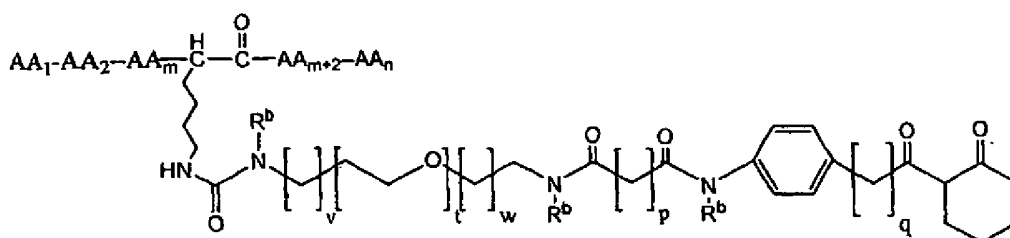
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alkyl C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalkyl C_{3-7} -

$$\text{AA}_1\text{-AA}_2\text{-AA}_m\text{-CH}(\text{C}(=\text{O})\text{-AA}_{m+2}\text{-AA}_n)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-C(=O)-N(R}^b\text{)-[CH}_2\text{CH(R}^a\text{)]}_v\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-[CH}_2\text{CH(R}^a\text{)]}_t\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(R}^b\text{)-C(=O)-[CH}_2\text{CH(R}^a\text{)]}_p\text{C(=O)-N(R}^b\text{)-C}_6\text{H}_4\text{-[CH}_2\text{CH(R}^a\text{)]}_q\text{C(=O)-CH}_2\text{C(=O)-CH}_3$$

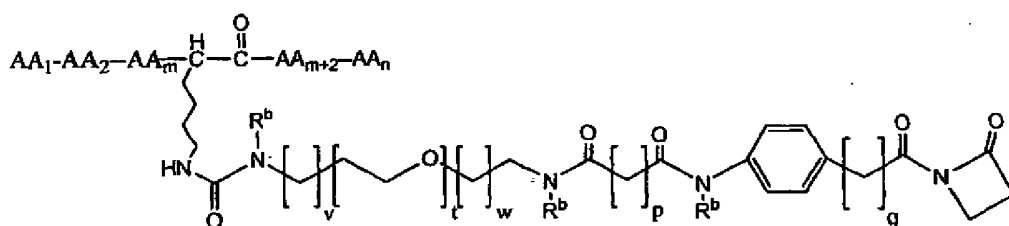
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆

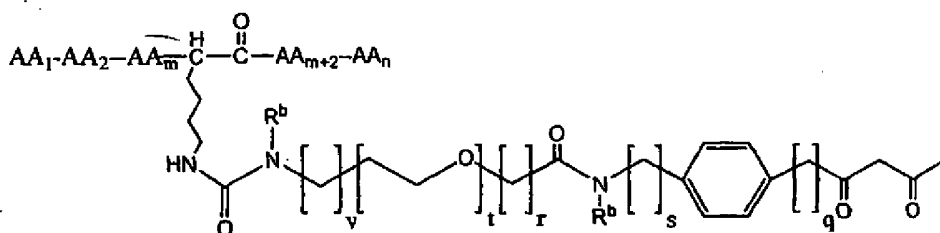
substituído ou não substituído, ou aril-alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, alkyl C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalkyl C_{3-7} -alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

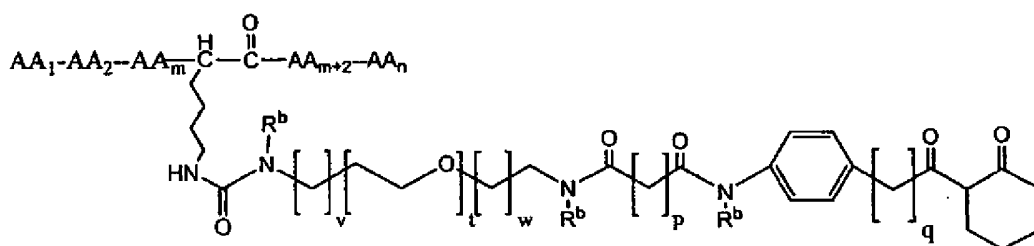
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, alkyl C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalkyl C_{3-7} -alkyl C_{0-6}

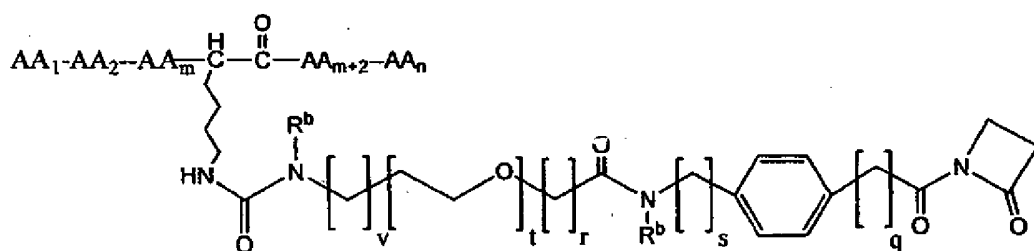
substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, alquil C_{1-10}

substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

A administração de um composto direccionado AA a um indivíduo imunocompetente pode resultar na produção de anticorpos contra o conjugado. Tais anticorpos podem ser direccionados à região variável, incluindo o idiótipo de anticorpo, bem como ao agente direccionado ou qualquer *linker* utilizado para conjugar o agente direccionado ao anticorpo. A redução da imunogenicidade de um composto direccionado AA pode ser conseguida por meio de métodos bem conhecidos no estado da técnica, tal como pela união de espaçadores à base de polietileno glicol (PEG) de cadeia longa e similares ao composto direccionado AA. PEG de cadeia longa e outros polímeros são conhecidos por sua capacidade de mascaramento de epítomos estranhos, que resultam na imunogenicidade reduzida de proteínas terapêuticas que mostram epítomos estranhos (N.V. Katre, J. Immunol. 144:209-213 (1990); G.E. Francis et al., Int. J. Hematol. 68:1-18 (1998). Alternativamente, ou além disso, o indivíduo administrado com o conjugado de agente direccionado AA-anticorpo pode ser administrado um imunossupressor tal como ciclosporina A, anticorpo anti-CD3, e similares.

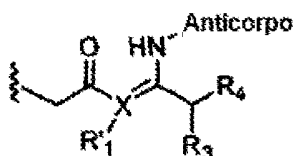
Numa forma de realização, um composto direccionado AA é como é mostrado pela Fórmula II, e inclui estereoisómeros, tautómeros, solvatos, pró-fármacos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Anticorpo - L' - [agente direccionado AA] (II)

Em compostos de Fórmula II, [agente direccionado AA] é definido como na Fórmula I. L' é uma fracção de *linker* que liga um anticorpo ao agente direccionado e que tem a

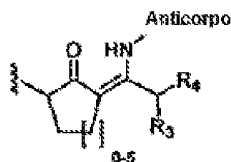
fórmula $-X-Y-Z'-$. Em compostos de Fórmula II, X e Y são definidos como na Fórmula I, e Anticorpo é um anticorpo como é definido no presente documento. As Figuras 10 e 11, respectivamente, ilustram o mecanismo de adição de uma cadeia lateral nucleofílica reactiva num local de combinação de um anticorpo às fracções Z ilustradas nas Figuras 8 e 9.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



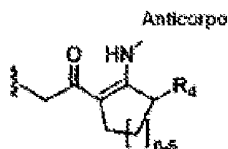
em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



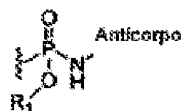
em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



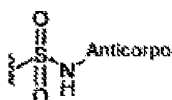
em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



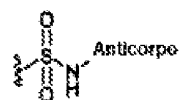
em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



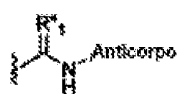
em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



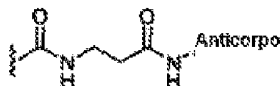
em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



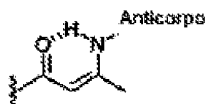
em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



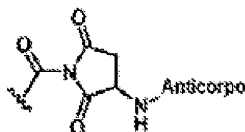
em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



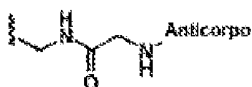
em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



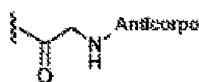
em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



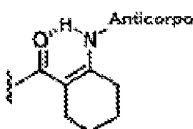
em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



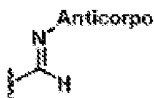
em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:



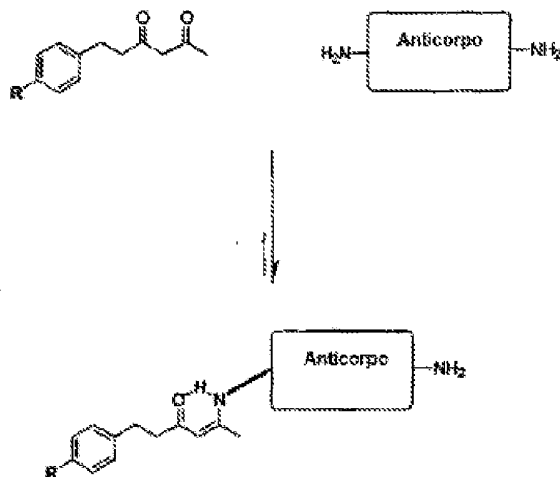
em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

Em certas formas de realização, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico contra aldolase, Z'- Anticorpo tem a estrutura:

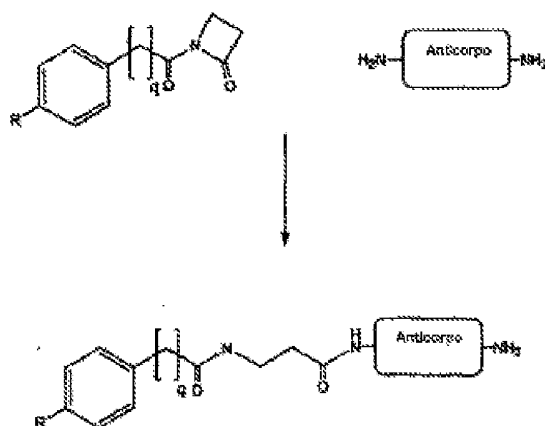


em que HN-Anticorpo refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no local de combinação de um anticorpo que carrega um grupo amino.

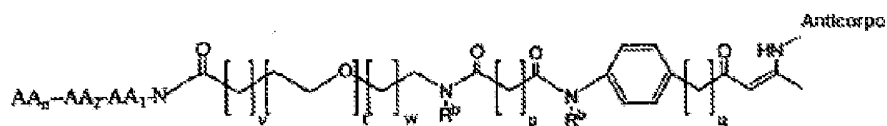
Em compostos que têm a Fórmula II, Z' é uma fracção de união que compreende uma ligação covalente e 0-20 átomos de carbono à qual o anticorpo é unido. Isto é mostrado a seguir para o caso onde o *linker* tem uma fracção dicetona como o grupo reactivo e ligação ocorre com o grupo amino de cadeia lateral de um resíduo de lisina no local de combinação de anticorpo. O anticorpo é mostrado esquematicamente como bivalente com uma cadeia lateral de aminoácido reactiva para cada local de combinação indicado.



Outra forma de realização mostrada a seguir é para o caso onde o *linker* tem uma fracção beta lactama como o grupo reactivo e a ligação ocorre com o grupo amino de cadeia lateral de um resíduo de lisina no local de combinação de anticorpo. O anticorpo é mostrado esquematicamente como bivalente com uma cadeia lateral de aminoácido reactiva para cada local de combinação indicado.

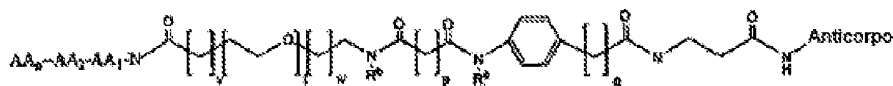


Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

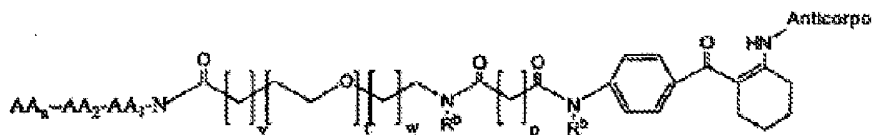
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquilo C_{0-6} substituído ou não substituído.

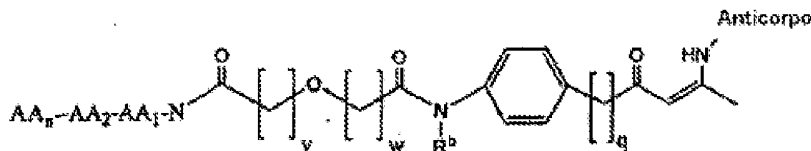
substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



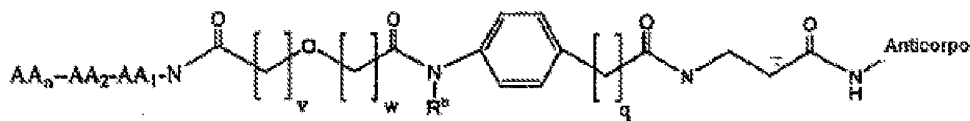
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; e p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



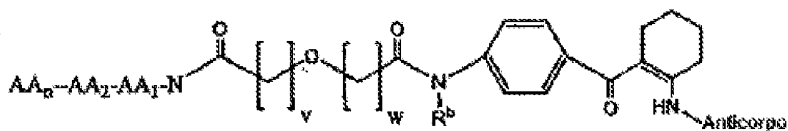
Em certas destas formas de realização, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 1, 2, ou 3; w é 1, 2, ou 3; e q é 0, 1, 2, 3. Em algumas formas de realização, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



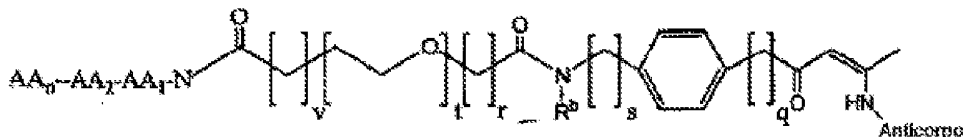
Em certas destas formas de realização, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 1, 2, ou 3; w é 1, 2, ou 3; e q é 0, 1, 2, 3. algumas formas de realização, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 1, 2, ou 3; e w é 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 1 ou 2 e w é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído,

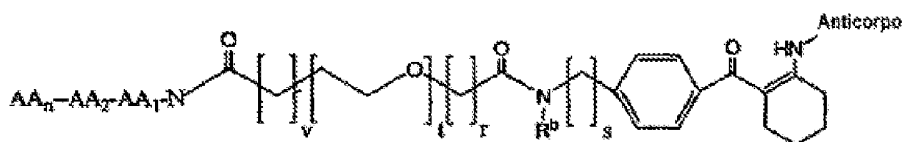
ou aril-alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



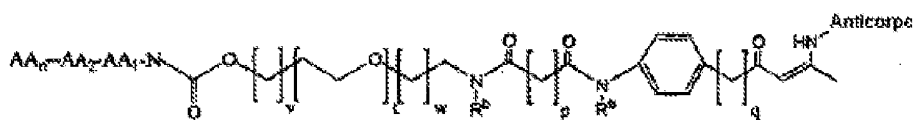
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alkyl C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalkyl C_{3-7} -alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



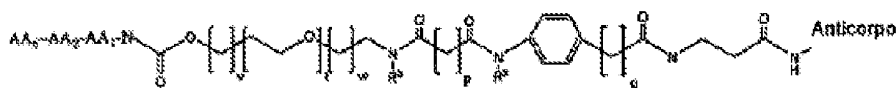
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alkyl C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalkyl C_{3-7} -alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



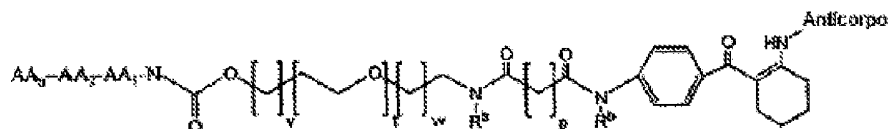
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

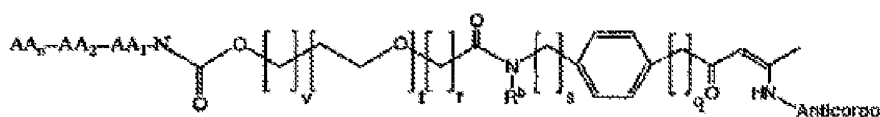
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é

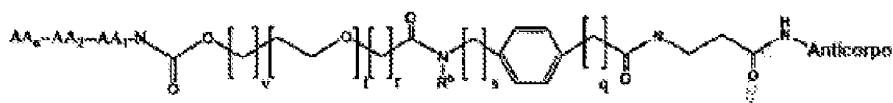
1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



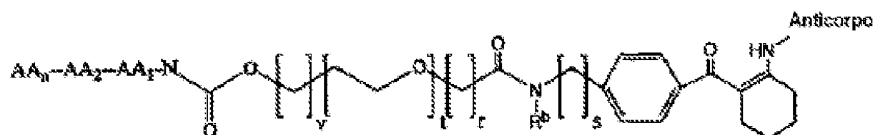
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4; ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



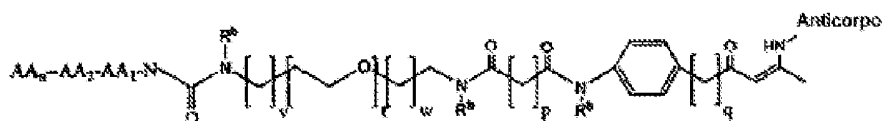
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5; ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



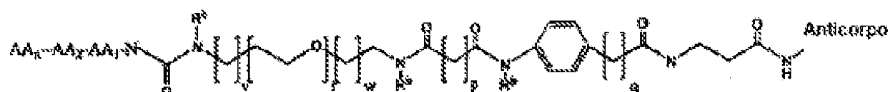
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula se têm a estrutura:



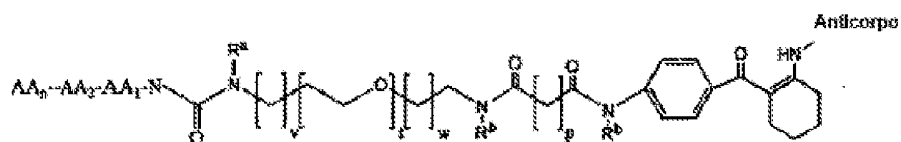
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



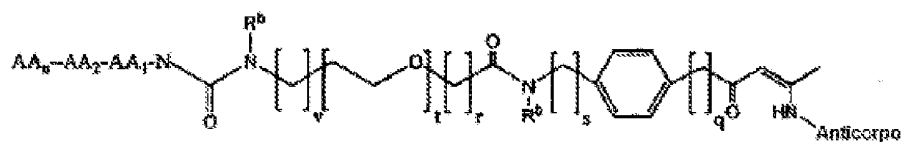
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência são independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

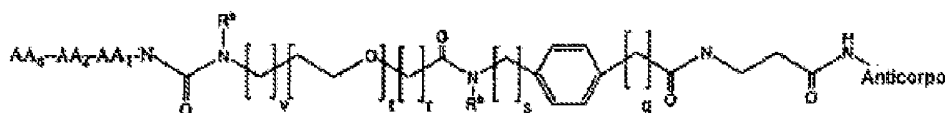
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆

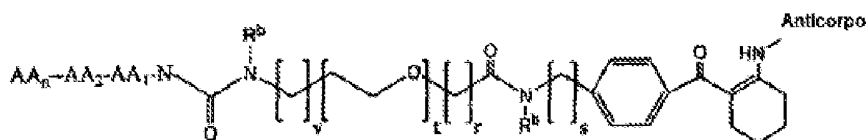
substituído ou não substituído, ou aril-alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



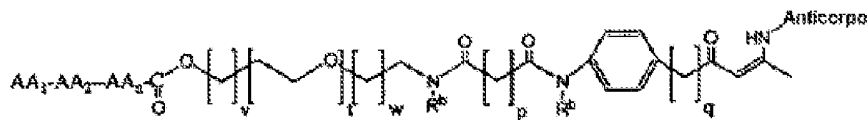
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, alkyl C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalkyl C_{3-7} -alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



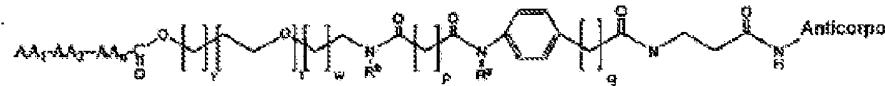
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, alkyl C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalkyl C_{3-7} -alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alkyl C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



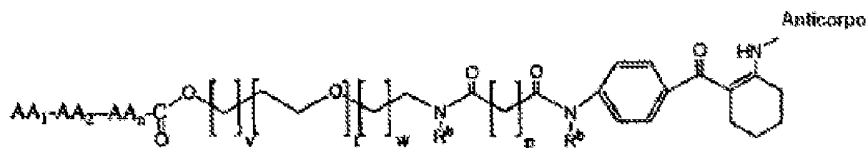
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



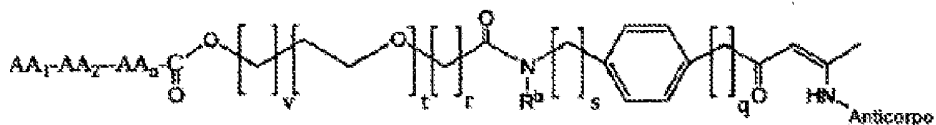
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

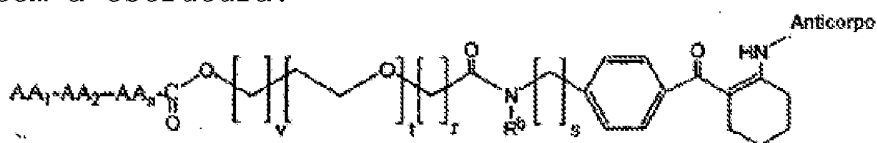
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é

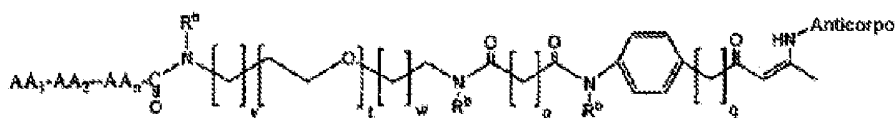
0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

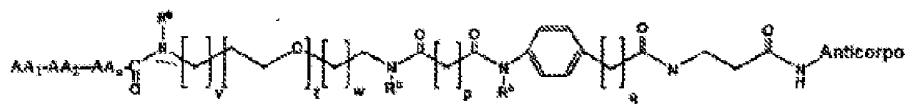
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e

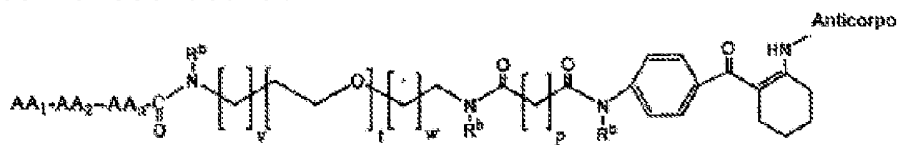
q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



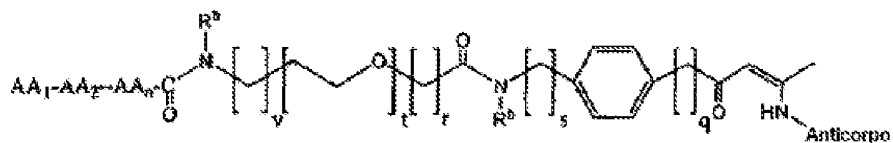
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



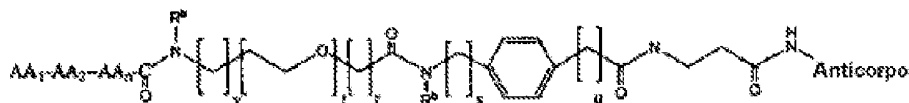
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



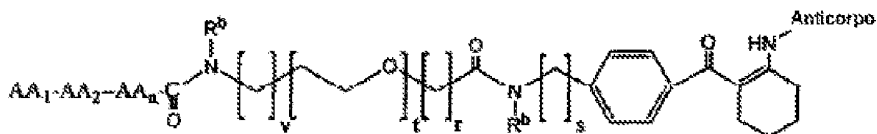
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



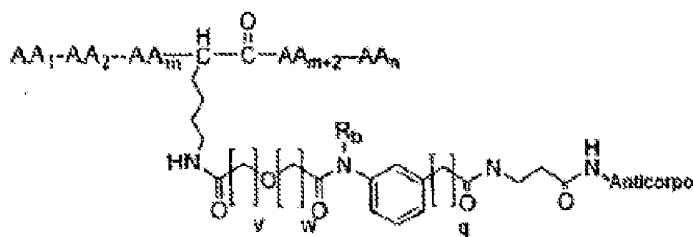
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



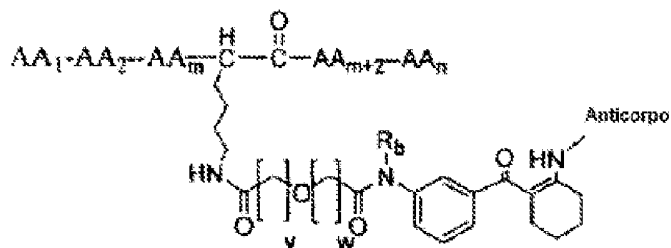
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



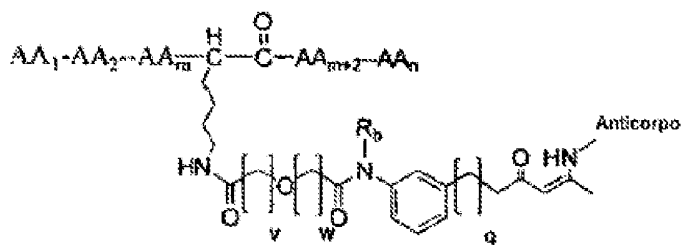
Em certas destas formas de realização, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; q é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-1} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 1, 2 ou 3; w é 1, 2 ou 3; e q é 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2, ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



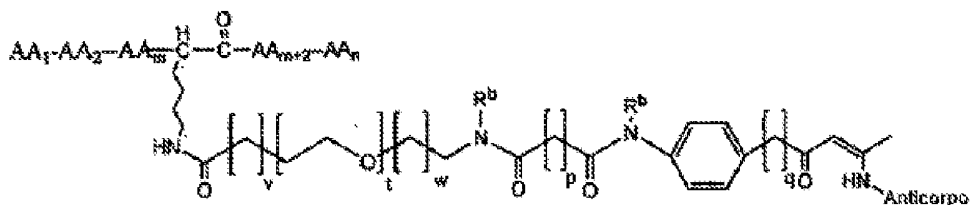
Em certas destas formas de realização, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; e w é 1, 2, 3, 4, 5; e R_b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 1, 2 ou 3; e w é 1, 2 ou 3. Em algumas formas de realização, v é 1 ou 2; e w é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura;



Em certas destas formas de realização, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; q é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R_b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 1, 2 ou 3; w é 1, 2 ou 3; e q é 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2, ou 3.

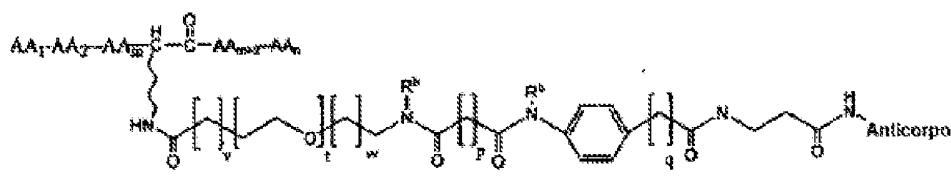
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é

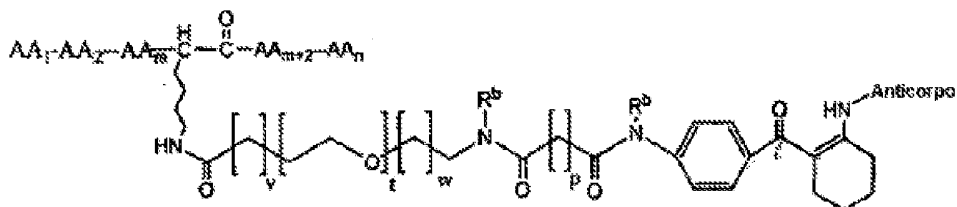
1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

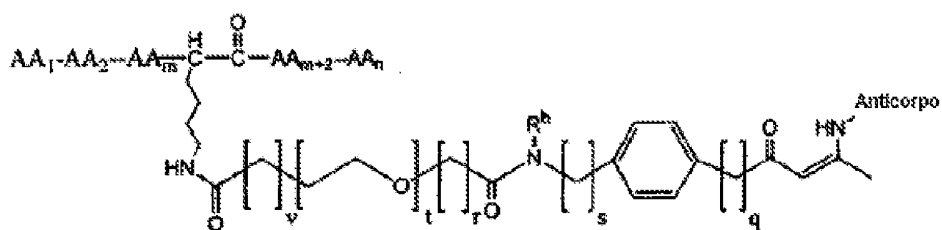
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou

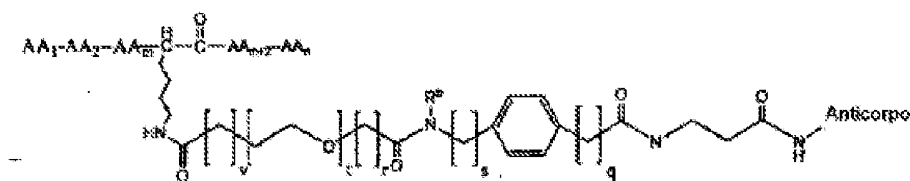
não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

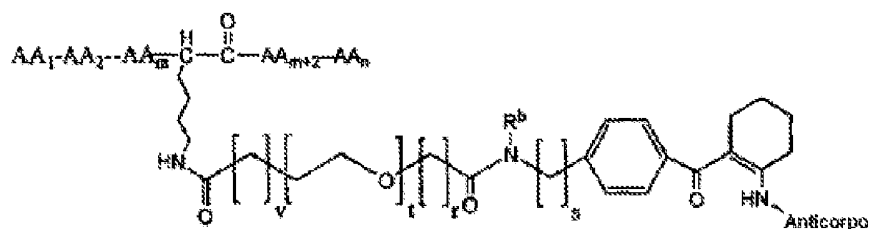
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de

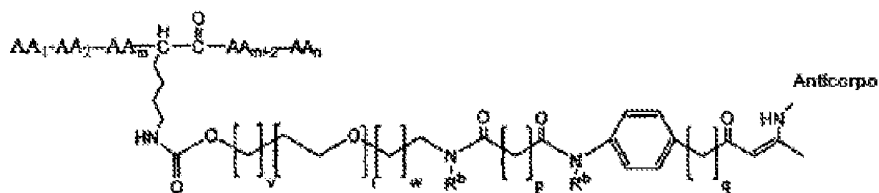
realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

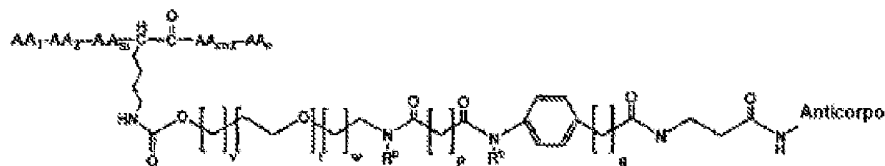
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e

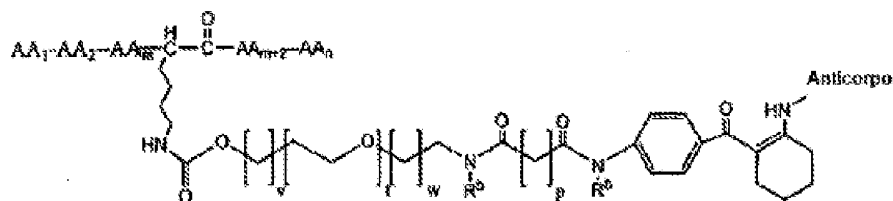
q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



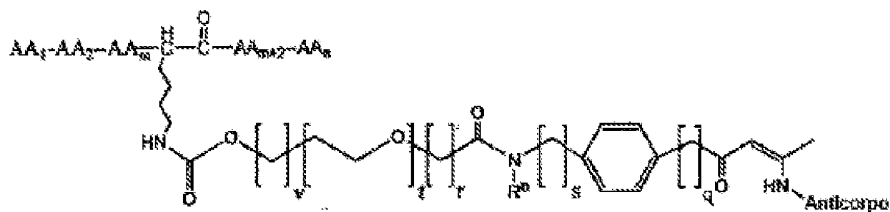
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



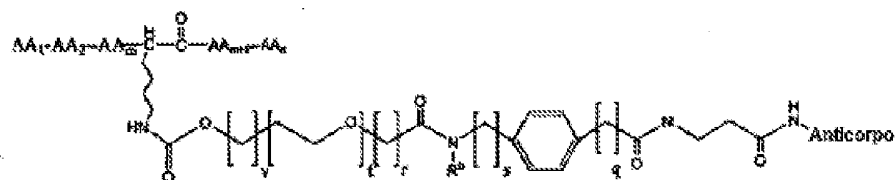
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

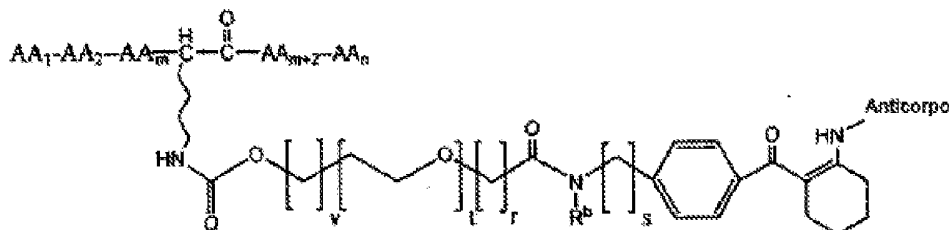
Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído.

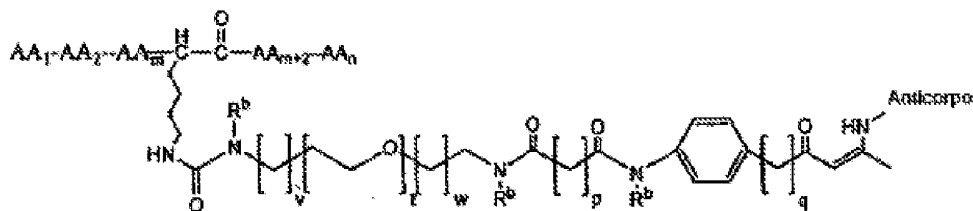
Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



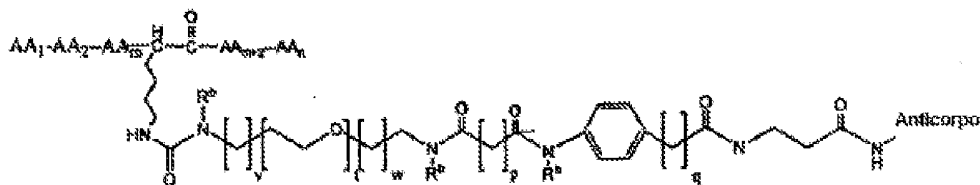
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



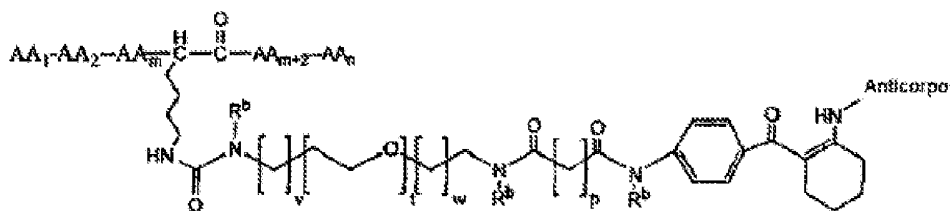
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C₁₋₁₀ substituído ou não substituído, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído, ou aril-alquil C₀₋₆ substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



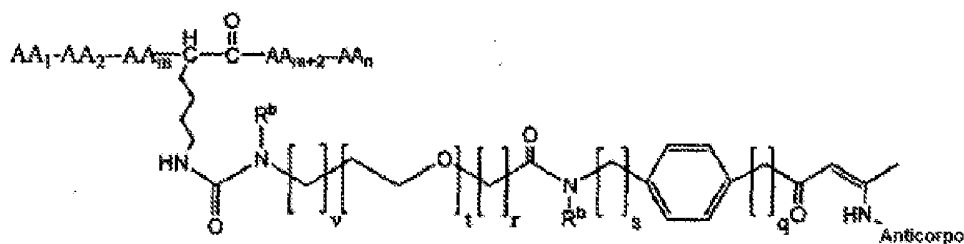
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



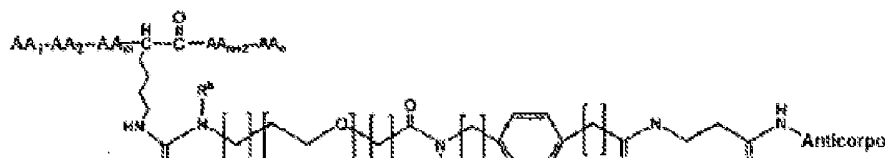
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



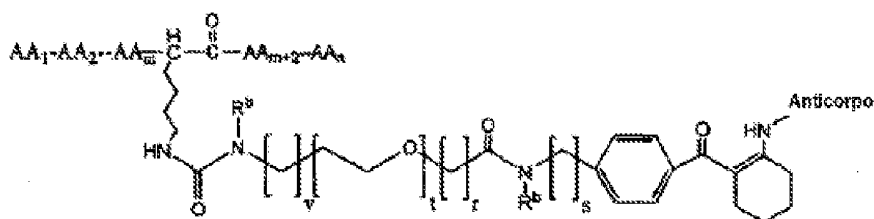
Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas formas de realização de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



Em certas destas formas de realização, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogénio, alquil C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquil C_{0-6} substituído ou não substituído. Em certas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas formas de realização, v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; e s é 1 ou 2.

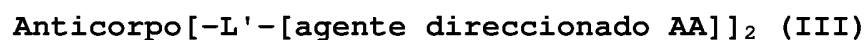
Alternativamente, o *linker* pode ter uma amina ou hidrazida como o grupo reactivo e o anticorpo pode ser engenheirado para ter uma fracção dicetona. Um aminoácido que contém dicetona não natural pode ser facilmente incorporado num local de combinação de anticorpo utilizando técnicas bem conhecidas no estado da técnica; as proteínas que contêm aminoácidos não naturais foram produzidas em levedura e bactérias. Veja-se, por exemplo, J.W. Chin *et al.*, Science 301:964-966 (2003); L. Wang *et al.*, Science 292: 498-500 (2001); J. W. Chin *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 124:9026-9027 (2002); L. Wang, *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 124: 1836-1837 (2002); J.W. Chin e P.G. Schultz, Chembiochem. 3:1135-1137 (2002); J.W. Chin *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99:11020-11024 (2002); L. Wang e P.G. Schultz, Chem. Commun. (1):1-11 (2002); Z. Zhang *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 41:2840-2842 (2002); L. Wang, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100:56-61 (2003). Assim, por exemplo, para inserir um aminoácido não natural que contém uma fracção dicetona na levedura *Saccharomyces cerevisiae* requer a adição de novos componentes à maquinaria biossintética da proteína que inclui um único

codão, ARNt, e aminoacil-ARNt sintetase (aa RS). Por exemplo, o supressor âmbar tirosil-ARNt sintetase (par TyrRS-ARNt_{CUA} de E coli pode ser utilizado como foi relatado para eucariotas em J.W. Chin *et al.*, Science 301:964-966 (2003). O codão âmbar é utilizado para codificar o aminoácido não natural de interesse. Bibliotecas de TyrRS mutante e ARNt_{CUA} podem então ser produzidas e seleccionadas para aqueles pares aaRS-ARNt_{CUA} em que o TyrRS carrega o ARNt_{CUA} com o aminoácido não natural de interesse, por exemplo, o aminoácido que contém dicetona.

Subsequentemente, os anticorpos que incorporam o aminoácido que contém dicetona podem ser produzidos por meio de clonagem e expressão de um gene que contém o codão âmbar num ou mais locais de combinação de anticorpo.

Em algumas formas de realização de compostos de Fórmula II, o anticorpo é um anticorpo de comprimento completo. Em outras formas de realização, o anticorpo é Fab, Fab' F(ab')₂, Fv, V_H, V_L, ou scFv. Em certas formas de realização, o anticorpo é um anticorpo humano, anticorpo humanizado ou anticorpo humano quimérico. Em certas formas de realização, o anticorpo é um anticorpo catalítico. Numa forma de realização, o anticorpo é uma versão humanizada de um 38c2 murino que compreende uma região constante de um anticorpo IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE humano. Em outra forma de realização, o anticorpo é um anticorpo quimérico que compreende a região variável de 38c2 murino e uma região constante de um anticorpo IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE humano.

Em alguns casos, dois ou mais agentes direccionados AA podem ser ligados a um único anticorpo de comprimento completo bivalente. Isto é mostrado a seguir como Fórmula III:



Também são proporcionados solvatos estereoisómeros, e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em compostos de Fórmula III, [agente direccionado AA], L' e Anticorpo são definidos cada um como na Fórmula II.

Os compostos direccionados tais como aqueles de Fórmula II podem também ser facilmente sintetizados por meio da ligação covalente de um composto de *linker*-agente direccionado como é descrito no presente documento a um local de combinação de um anticorpo multivalente. Por exemplo, um conjugado de agente direccionado AA-*linker*, onde o *linker* inclui uma fracção reactiva de dicetona, pode ser incubado com 0,5 equivalentes de um anticorpo contra aldolase, tal como h38C2 IgG1 para produzir um composto direccionado AA. Alternativamente, um composto direccionado AA tal como aquele de Fórmula III pode ser produzido por meio da ligação covalente de um composto de *linker*-agente direccionado AA como é descrito no presente documento a cada local de combinação de um bivalente anticorpo.

Métodos de utilização para os compostos direccionados AA

Um aspecto da invenção proporciona métodos para modular a actividade de Ang-2 *in vivo* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto direccionado AA como é descrito no presente documento a um indivíduo. São ainda proporcionados métodos para tratar a angiogénese anormal ou uma patologia mediada por angiogénese num indivíduo. Tais métodos incluem a administração ao indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto direccionado AA como é descrito no presente documento. Como é utilizado no presente documento, uma patologia mediada por angiogénese é uma condição que é causada por actividade de angiogénese anormal ou uma em que compostos que modulam a actividade de angiogénese têm utilização terapêutica. As doenças e patologias que podem ser tratadas incluem cancro, artrite, psoríase, angiogénese do olho associada a infecção ou

intervenção cirúrgica, degeneração macular ou retinopatia diabética. Em particular, os métodos de tratamento de cancro incluem carcinomas da mama, cólon, recto, pulmão, orofaringe, hipofaringe, esófago, estômago, pâncreas, fígado, vesícula biliar e ductos biliares, intestino delgado, tracto urinário, tracto genital feminino, tracto genital masculino, glândulas endócrinas, e pele; hemangiomas; melanomas; sarcomas; tumores do cérebro, nervos, olhos, e meninges; leucemia; ou linfoma.

Composições farmacêuticas e Métodos de Administração

Outro aspecto da invenção proporciona composições farmacêuticas dos compostos direccionados AA. Os compostos direccionados AA podem ser misturados com veículos farmacêuticamente aceitáveis para formar uma composição farmacêutica para administração a uma célula ou indivíduo, só, ou em combinação com um ou mais outras modalidades de terapêutica.

Uma composição farmacêutica é geralmente formulada para ser compatível com sua via pretendida de administração. Aqueles peritos na especialidade conhecerão que a escolha do meio farmacêutico e a preparação apropriada da composição dependerão da utilização pretendida e modo de administração. Os exemplos de vias de administração incluem administração parentérica (por exemplo, intravenosa, intramuscular, intramedular, intradérmica, subcutânea), oral (por exemplo, inalação, ingestão), intranasal, transdérmica (por exemplo, tópica), transmucosal, e rectal. As vias de administração de compostos direccionados AA podem também incluir administração intratecal, intraventricular directa e intraperitoneal. Os compostos direccionados AA podem ser administrados através de qualquer das vias parentéricas por meio de injeção directa de a formulação ou por meio de infusão de uma mistura da formulação de composto direccionado AA com um matriz de infusão tal como solução

salina normal, D5W, solução de Ringer lactada ou outros meios de infusão comumente utilizados.

Os compostos direccionados AA podem ser administrados utilizando técnicas bem conhecidas a aqueles peritos na especialidade. Preferentemente, os agentes são formulados e administrados por via sistémica. As técnicas para formulação e administração podem ser encontradas em "Remington's Pharmaceutical Sciences," 18th Ed., 1990, Mack Publishing Co., Easton, PA. Para injeção, os compostos direccionados AA podem ser formulados em soluções aquosas, emulsões ou suspensões. Os compostos direccionados AA são preferentemente formulados em soluções aquosas que contêm tampões fisiologicamente compatíveis tais como citrato, acetato, histidina ou fosfato. Onde for necessário, tais formulações podem também conter vários agentes de ajuste de tonicidade, agentes solubilizantes e/ou agentes estabilizantes (por exemplo, sais tais como cloreto de sódio ou açúcares tais como sacarose, manitol, e trealose, ou proteínas tais como albumina ou aminoácidos tais como glicina e histidina ou tensioactivos tais como polissorbatos (Tweens) ou co-solventes tais como etanol, polietileno glicol e propileno glicol.

A composição farmacêutica pode conter materiais de formulação para modificar, manter ou conservar, por exemplo, o pH, osmolaridade, viscosidade, claridade, cor, isotonicidade, odor, esterilidade, estabilidade, taxa de dissolução ou libertação, adsorção ou penetração da composição. Os materiais de formulação adequados incluem, mas não são limitados a, aminoácidos (tal como glicina, glutamina, asparagina, arginina ou lisina); agentes antimicrobianos; agentes antioxidantes (tal como ácido ascórbico, sulfito de sódio ou hidrogenossulfito de sódio); tampões (tal como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos, outros ácidos orgânicos, agentes quelantes [tal como ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA)]; solventes

(tal como glicerina, propileno glicol ou polietileno glicol); álcoois de açúcar (tal como manitol ou sorbitol); agentes de suspensão; tensioactivos ou agentes humectantes (tal como pluronics, PEG, ésteres de sorbitano, polissorbato tais como polissorbato 20, polissorbato 80, triton, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal); agentes de potenciamento da estabilidade (sacarose ou sorbitol); agentes de potenciamento da tonicidade (tal como haletos de metal alcalino (preferentemente cloreto de sódio ou potássio, manitol, sorbitol); veículos de administração; diluentes; excipientes e/ou adjuvantes farmacêuticos. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edição, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company, 1990).

Quando a administração parentérica é contemplada, as composições terapêuticas podem estar na forma de um solução aquosa livre de pirogénio parentericamente aceitável que compreende um composto direccionado AA num veículo farmacêuticamente aceitável. Um veículo para injeção parentérica é água destilada estéril em que um composto direccionado AA é formulado como uma solução isotónica estéril. Ainda outra formulação pode envolver a formulação de um composto direccionado AA com um agente, tal como microesferas injectáveis, partículas biodegradáveis, compostos poliméricos (ácido poliláctico, ácido poliglicólico), pérolas, ou lipossomas, que trata da libertação controlada ou sustentada do produto que pode então ser administrado via uma injeção depot. Ácido hialurónico podem também ser utilizado, e isto pode ter o efeito de promover a duração sustentada na circulação. Outros meios adequados para a introdução da molécula desejada incluem dispositivos de administração de fármacos implantáveis.

Em outro aspecto, as formulações farmacêuticas adequadas para a administração parentérica podem ser formuladas em soluções aquosas, preferentemente em tampões

fisiologicamente compatíveis tais como solução de Hanks, solução de Ringer, ou uma solução salina fisiologicamente tamponada. As suspensões de injeção aquosa podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tal como carboximetil celulose de sódio, sorbitol, ou dextrano. Os solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem óleos gordos, tais como óleo de sésamo, ou ésteres de ácido gordo sintéticos, tais como oleato de etilo, triglicéridos, ou lipossomas. Os polímeros de amino policatiônicos não lipídicos podem também ser utilizados para distribuição. Opcionalmente, a suspensão pode também conter estabilizantes ou agentes adequados para aumentar a solubilidade dos compostos e ter em conta a preparação de soluções altamente concentradas.

A composição farmacêutica a ser utilizada para administração *in vivo* tipicamente precisa ser estéril. Isto pode ser conseguido por meio da filtração através de membranas de filtração estéreis. Onde a composição é liofilizada, a esterilização utilizando este método pode ser conduzida antes de ou em seguida a liofilização e reconstituição. A composição para administração parentérica pode ser armazenada em forma liofilizada ou em solução. Além disso, as composições parentéricas geralmente são colocadas num recipiente que tem uma entrada de acesso estéril, por exemplo, um saco de solução intravenosa ou vial que têm uma tampa perfurável por uma agulha de injeção hipodérmica.

Uma vez que a composição farmacêutica tenha sido formulada, pode ser armazenada em frascos estéreis como uma solução, suspensão, gel, emulsão, sólido, ou um pó desidratado ou liofilizado. Tais formulações podem ser armazenadas numa forma pronta para utilização ou numa forma (por exemplo, liofilizada) que requer reconstituição antes da administração.

Uma forma de realização é direccionada a kits para produzir uma unidade de administração de dose única. Os kits podem conter cada um ambos um primeiro recipiente que têm um composto direccionado AA e um segundo recipiente que têm uma formulação aquosa. Também incluído dentro do âmbito desta invenção são kits que contêm seringas pré-preenchidas de câmara única e múltiplas câmaras.

No tratamento de mamíferos, que incluem os seres humanos, que têm um distúrbio com um componente angiogénico ao distúrbio, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto direccionado AA ou um derivado farmacologicamente aceitável é administrado. A frequência de dosagem dependerá dos parâmetros farmacocinéticos do composto direccionado AA na formulação utilizada. Tipicamente, uma composição é administrada até uma dosagem ser atingida que alcança o efeito desejado. A composição pode portanto ser administrada como uma dose única, ou como doses múltiplas (nas mesmas ou diferentes concentrações/dosagens) ao longo do tempo, ou como uma infusão contínua. Vias e frequência de administração de uma composição bem como dosagem podem variar de indivíduo a indivíduo e pode ser facilmente estabelecida utilizando técnicas padrão. O refinamento adicional da dosagem apropriada é feito rotineiramente. As dosagens apropriadas podem ser desenvolvidas por um perito na especialidade através da utilização de dados de dose-resposta apropriados.

Uma dosagem apropriada e regime de tratamento proporciona o(s) composto(s) activo(s) numa quantidade suficiente para proporcionar benefício terapêutico e/ou profilático. Tal resposta pode ser monitorizada por meio do estabelecimento de um resultado clínico melhorado (por exemplo, número reduzido de vasos sanguíneos numa área alvo, tamanho ou volume de tumor diminuído) em pacientes tratados em comparação com pacientes não tratados. Tipicamente, uma dose adequada é uma quantidade de um

composto que, quando é administrado como é descrito no presente documento, é capaz de promover uma resposta anti-angiogénese, e/ou é pelo menos 10-50% acima do nível basal ou não tratado.

Em algumas formas de realização, o modo de administração e regime de dosagem mais eficaz para as composições da invenção depende da gravidade e curso da doença, a saúde do paciente e resposta ao tratamento, e the julgamento do médico que está a tratar a doença. Consequentemente, as dosagens das composições da invenção deveriam ser tituladas ao paciente individual. Uma dose eficaz dos compostos é no intervalo de desde aproximadamente 0,1 ug até aproximadamente 40 mg por quilograma por dia. Um composto direccionado AA pode ser administrado como uma infusão intravenosa diária desde aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal até aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal. Consequentemente, uma forma de realização proporciona uma dose de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal. Outra forma de realização proporciona uma dose de aproximadamente 0,75 mg/kg de peso corporal. Outra forma de realização proporciona uma dose de aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal, Outra forma de realização proporciona uma dose de aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal. Outra forma de realização proporciona uma dose de aproximadamente mg/kg de peso corporal. Outra forma de realização proporciona uma dose de aproximadamente 10,0 mg/kg de peso corporal Outra forma de realização proporciona uma dose de aproximadamente 15,0 mg/kg de peso corporal. As doses de um composto direccionado AA ou um derivado farmacêuticamente aceitável deveriam ser administradas em intervalos de desde aproximadamente uma vez ao dia até 2 vezes por semana, ou alternativamente, desde aproximadamente uma vez por semana até uma vez por mês. Numa forma de realização, uma dose é administrada para alcançar concentrações plasmáticas de

pico de um composto direccionado AA ou um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo desde aproximadamente .002 mg/ml até 30 mg/ml. Isto pode ser alcançado pela injeção estéril de uma solução dos ingredientes administrados numa formulação apropriada (quaisquer soluções de formulação adequadas conhecidas a aqueles peritos na especialidade de química podem ser utilizadas). Os níveis sanguíneos desejáveis podem ser mantidos por uma infusão contínua de um composto direccionado AA como comprovado pelos níveis plasmáticos medidos por uma metodologia analítica validada.

Um método para a administração de um composto direccionado AA a um indivíduo compreende a administração de um conjugado de *linker*-agente direccionado AA ao indivíduo e permitir que o mesmo forme um composto covalente com um local de combinação de um anticorpo apropriado *in vivo*. A porção de anticorpo de um composto direccionado AA que forma *in vivo* pode ser administrada ao indivíduo antes de, ao mesmo tempo, ou após a administração do conjugado agente direccionado-*linker*. Como já foi discutido, um agente direccionado AA pode incluir uma fracção de *linker*/reactivo, ou o local de combinação de anticorpo pode ser adequadamente modificado para ligar-se covalentemente ao agente direccionado. Alternativamente, ou além disso, um anticorpo pode estar presente na circulação do indivíduo em seguida à imunização com um imunogénio apropriado. Por exemplo, os anticorpos catalíticos podem ser gerados por meio da imunização com um intermediário reactivo do substrato conjugado a uma proteína veículo. Veja-se RA. Lerner e C.F. Barbas 3rd, Acta Chem. Scand. 50:672-678 (1996). Em particular, os anticorpos catalíticos contra aldolase podem ser gerados pela administração com hemocianina de molusco keyhole ligado a uma fracção dicetona como foi descrito por P. Wirsching et al., Science

270:1775-1782 (1995) (comentando sobre J. Wagner *et al.*, Science 270:1797-1800 (1995)).

A invenção também proporciona um método de visualização ou localização de Ang-2 ou anti-angiogénese alvo (isto é, receptor de agente direccionado AA) em tecidos e células. Numa forma de realização, tecidos biopsiados podem ser examinados para a presença de receptor de agente direccionado AA. Em outra forma de realização, a neovascularização num indivíduo pode ser colocada em imagem pela administração ao indivíduo de um agente direccionado AA ou composto que inclui um marcador detectável. Como é utilizado no presente documento, o termo "marcador detectável" refere-se a qualquer molécula que pode ser administrada *in vivo* e subsequentemente detectada. Os marcadores detectáveis exemplares incluem radiomarcadores e moléculas fluorescentes. Exemplares radionuclídeos incluem índio-111, tecnécio-99, carbono-11, e carbono-13. As moléculas fluorescentes incluem, sem limitação, fluoresceína, aloficocianina, ficoeritrina, rodamina, e Texas red.

Terapêuticas de Combinação

A vasculatura dentro de um tumor geralmente passa por angiogénese activa, que resulta na formação contínua de novos vasos sanguíneos para suportar o tumor que está a crescer. Tais vasos sanguíneos angiogénicos são distinguíveis da vasculatura madura em que a vasculatura angiogénica expressa marcadores superfície celular endoteliais únicos, que incluem a integrina $\alpha_v\beta_3$. (Brooks, Cell 79:1157-1164 (1994); documento WO 95/14714, Data de Depósito Internacional 22 de Novembro de 1994) e receptores para factores de crescimento angiogénico (Mustonen e Alitalo, J. Cell Biol. 129:895-898 (1995); Lappi, Semin. Cancer Biol. 6:279-288 (1995)).

A invenção também inclui a administração de um ou mais agentes direccionados AA em combinação com um ou mais

agentes terapêuticos oncológicos, cada um a ser administrado de acordo com um regime adequado para essa terapêutica. Os componentes da combinação terapêutica podem ser administrados concorrentemente ou não concorrentemente. Como são utilizados no presente documento, os termos "administrado concorrentemente" e "administrado concorrente" abrangem a administração substancialmente simultânea de um ou mais compostos direccionados AA e uma outra terapêutica oncológica.

Como é utilizado no presente documento, o termo, administração "não concorrente" abrange a administração de um ou mais compostos direccionados AA em diferentes vezes, em qualquer ordem, se sobrepostas ou não. Isto inclui, mas não é limitado a, tratamento sequencial (tal como pré-tratamento, pós-tratamento, ou tratamento sobreposto) com os componentes da combinação, bem como regimes em que os fármacos são alternados, ou em que um componente é administrado a longo prazo e o(s) outro(s) é/são administrado(s) intermitentemente. Os componentes podem ser administrados nas mesmas composições ou em composições separadas, e pela mesma ou diferentes vias de administração.

As terapêuticas e combinações oncológicas adequadas que podem ser utilizadas em combinação com um composto direccionado AA são colocadas em lista nos Quadros 4-6.

Quadro 4: Indicações e fármacos oncológicos aprovados

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Aldesleucina	Proleukin	Proleukin é indicado para o tratamento de adultos com carcinoma de célula renal metastático (RCC metastático) e para o tratamento de adultos com melanoma metastático.	Chiron Corp
Alemtuzumab	Campath	Campath é indicado para o tratamento de leucemia linfocítica crónica de célula B (B- CLL) em pacientes que foram tratados com agentes alquilantes e que têm terapêutica com fludarabina fracassada.	Millennium e ILEX Partners, LP
Alitretinoína	Panretin	Tratamento tópico de lesões cutâneas em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado com SIDA.	Ligand Pharmaceuticals
Alopurinol	Ziloprim	Pacientes com leucemia, linfoma e malignidades de tumor sólido que estão a receber terapêutica contra cancro que causa elevações de níveis de ácido úrico urinário e soro e que não podem tolerar terapêutica oral.	GlaxoSmithKline

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Palonosetron	Aloxi	Para o tratamento de náusea	MGI Pharmaceuticals
Altretamina	Hexalen	Tratamento paliativo com agente único de pacientes com cancro de ovário recorrente ou persistente em seguida a terapêutica de primeira linha com uma combinação com base em agente alquilante e/ou cisplatina.	US Bioscience
Amifostina	Ethyol	Para reduzir a toxicidade renal cumulativa associada a administração repetida de cisplatina em pacientes com cancro de ovário avançado	US Bioscience
Amifostina	Ethyol	Reduz toxicidade de platina em cancro de pulmão de não pequenas células	US Bioscience
Amifostina	Ethyol	Para reduzir xerostomia pós-irradiação para o cancro de cabeça e pescoço onde a entrada de radiação inclui uma porção substancial das glândulas parótidas.	US Bioscience
Anastrozole	Arimidax	Tratamento adjuvante de mulheres em pós-menopausa com cancro de mama precocemente positivo para receptor de hormona	AstraZeneca

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Anastrozole	Arimidax	Tratamento de cancro de mama avançado em mulheres em pós-menopausa com progressão de doença em seguida a terapêutica com tamoxifeno.	AstraZeneca Pharmaceuticals
Anastrozole	Arimidax	Para o tratamento de primeira linha de mulheres em pós-menopausa com cancro de mama metastático ou localmente avançado com receptor para hormona desconhecido ou receptor para hormona positivo.	AstraZeneca Pharmaceuticals
Nelarabina	Arranon	Para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda de célula T	GlaxoSmithKline
Trióxido arsénico	Trisenox	Tratamento de segunda linha de APL refractário ou de recaída em seguida a ATRA mais uma antraciclina.	Célula Therapeutic
Asparaginase	Elspar	ELSPAR é indicado na terapêutica de pacientes com leucemia linfocítica aguda. Este agente é útil primariamente em combinação com outros agentes quimioterapêuticos na indução de remissões da doença em pacientes pediátricos.	Merck & Co, Inc

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Bevacizumab	Avastin	Para o tratamento de cancro colorrectal metastático	Genentech
Cápsulas de bexaroteno	Targretin	Para o tratamento por cápsula oral de manifestações cutâneas de linfoma cutâneo de célula T em pacientes que são refractários a pelo menos uma terapêutica sistémica anterior.	Ligand Pharmaceuticals
Gel de bexaroteno	Targretin	Para o tratamento tópico de manifestações cutâneas de linfoma cutâneo de célula T em pacientes que são refractários a pelo menos uma terapêutica sistémica anterior.	Ligand Pharmaceuticals
Bleomicina	Blenoxane	Agente paliativo para o manejo dos seguintes neoplasmas: Carcinoma de Célula Escamosa (cabeça e pescoço que inclui boca, língua, amígdala, nasofaringe, orofaringe, seio nasal, palato, lábio, mucosa bucal, gengiva, epiglote, pele, laringe, pénis, cérvix, e vulva. Linfomas (Doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin). Carcinoma Testicular (Célula	Bristol-Myers Squibb

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
		embrionária, coriocarcinoma, e teratocarcinoma).	
Bleomicina	Blenoxane	Agente esclerosante para o tratamento de efusão pleural maligna (MPE) e prevenção de efusões pleurais recorrentes.	Bristol-Myers Squibb
Busulfan intravenosa	Busulfex	Utilização em combinação com ciclofosfamida como regime de condicionamento antes de transplantação de célula progenitora alogénica-hematopoiética para leucemia mielógena crónica.	Orphan Medical, Inc.
Busulfan oral	Mileran	Terapêutica paliativa para Leucemia Mielógena Crónica	GlaxoSmithKline
Calusterona	Metosarb	Androgénio sintético para o tratamento de cancros sensíveis a androgénio	Pharmacia & Upjohn Company

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Capecitabina	Xeloda	Tratamento de cancro de mama metastático resistente a both paclitaxel e uma antraciclina que contém regime quimioterapêutico ou resistente a paclitaxel e para quem ainda terapêutica com antraciclina pode ser contra-indicada, por exemplo, pacientes que receberam doses cumulativas de 400 mg/m ² de doxorubicina ou equivalentes de doxorubicina	Roche
Capecitabina	Xeloda	Terapêutica inicial de pacientes com carcinoma colorrectal metastático quando tratamento com terapêutica com fluoropirimidina em separado é preferida. Quimioterapêutica de combinação mostrou um benefício em sobrevivência em comparação com 5-FU/LV em separado. Um benefício em sobrevivência sobre 5-FU/LV não foi demonstrado com monoterapêutica com	Roche

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
		Xeloda.	
Capecitabina	Xeloda	Tratamento em combinação com docetaxel de pacientes com cancro de mama metastático após fracasso de quimioterapia que contém antraciclina anterior	Roche
Carboplatina	Paraplatin	Tratamento paliativo de pacientes com carcinoma ovariano recorrente após quimioterapia anterior, que inclui pacientes que foram anteriormente tratados com cisplatina.	Bristol-Myers Squibb
Carboplatina	Paraplatin	Quimioterapia inicial de carcinoma ovariano avançado em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados.	Bristol-Myers Squibb

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Carmustina	BCNU, BiCNU	Terapêutica paliativa como um único agente ou em terapêutica de combinação estabelecida com outros agentes quimioterapêuticos aprovados nos seguintes: Tumores cerebrais (glioblastoma, glioma do tronco cerebral, meduloblastoma, astrocitoma, ependimoma, e tumores cerebrais metastáticos); Mieloma múltiplo; Doença de Hodgkin; e Linfomas Não-Hodgkin.	Bristol-Myers Squibb
Polifeprosan 20 com implante de carmustina	Giladel Wafer	Para utilização além de cirurgia para prolongar a sobrevivência em pacientes com glioblastoma multiforme recorrente que preparam para cirurgia.	Guilford Pharmaceuticals Inc.
Celecoxib	Celebrex	Redução do número de pólipos em pacientes com o distúrbio genético raro de polipose adenomatosa familiar.	Searle
Cetuximab	Erbitux	Para o tratamento de EGFR que expressa cancro colorrectal metastático	
Clorambucil	Leukeran	Leucemia Linfocítica Crônica- terapêutica paliativa	GlaxoSmithKline

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Clorambucil	Leukeran	Tratamento para CLL ou NHL indolente.	GlaxoSmithKline
Cinacalcet	Sensipar	Para o tratamento de hipoparatiroidismo secundário	Amgen
Cisplatina	Platinol	Metastático testicular-em terapêutica de combinação estabelecida com outros agentes quimioterapêuticos aprovados em pacientes com tumores metastáticos testiculares que já receberam cirurgia e/ou procedimentos radioterapêuticos apropriados. Uma terapêutica de combinação estabelecida consiste em Platinol, Blenoxane e Velbam.	Bristol-Myers Squibb

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Cisplatina	Platinol	Tumores ovarianos metastáticos - em terapêutica de combinação estabelecida com outros agentes quimioterapêuticos aprovados Ovariano-em terapêutica de combinação estabelecida com outros agentes quimioterapêuticos aprovados em pacientes com tumores ovarianos metastáticos que já receberam cirurgia e/ou procedimentos radioterapêuticos apropriados. Uma combinação estabelecida consiste em Platinol e Adriamicina. Platinol, como um único agente, é indicado como terapêutica secundária em pacientes com tumores ovarianos metastáticos refractários a quimioterapêutica padrão que não receberam anteriormente Terapêutica com Platinol.	Bristol-Myers Squibb
Cisplatina	Platinol	Cancro de baxiga de célula de transição que não é mais receptiva a tratamentos locais tais	Bristol-Myers Squibb

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
		como cirurgia e/ou radioterapia.	
Cladribina	Leustatin, 2-CdA	Tratamento de leucemia de célula cabeluda activa.	R.W.Johnson Pharmaceutical Research Institute
Clofarabina	Clolar	Tratamento para leucemia linfoblástica aguda	Genzyme
Ciclofosfamida	Cytosan, Neosar	Tratamento para ovário, mama, bexiga e CLL.	Bristol-Myers Squibb
Citarabina	Cytosar-U	Tratamento para AML	Pharmacia & Upjohn Company
Citarabina Lipossomal	DepoCyt	Terapêutica intratecal de meningite linfomatosa	Skye Pharmaceuticals
Dacarbazina	DTIC-Dome	Tratamento para melanoma e Linfoma de Hodgkin	Bayer
Dactinomicina, actinomicina D	Cosmegen	Tratamento para leucemias pediátricas	Merck
Darbepoetina alfa	Aranesp	Tratamento de anemia associada a insuficiência renal crónica.	Amgen, Inc.
Darbepoetina alfa	Aranesp	Aranesp é indicado para o tratamento de anemia em pacientes com malignidades não mielóides onde a anemia é devido ao efeito de quimioterapêutica administrada concomitantemente.	Amgen, Inc.
Daunorubicina lipossomal	DanuoXome	Terapêutica citotóxica de primeira linha para	Nexstar, Inc.

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
		sarcoma de Kaposi relacionado a VIH avançado.	
Daunorubicina, daunomicina	Daunorubicin	Leucemia/mielógena/monocítica/eritróide de adultos/indução de remissão em leucemia linfocítica aguda de crianças e adultos.	Bedford Labs'
Daunorubicina, daunomicina	Cerubidina	Em combinação com fármacos anti-cancro aprovados para a indução de remissão em adulto ALL.	Wyet Ayerst
Danileucina diftitox	Ontak	Tratamento de pacientes com linfoma cutâneo de célula T persistente ou recorrente cujas células malignas expressam componente CD25 do receptor IL-2	Seragen, Inc.
Dexrazoxano	Zinecard	Prevenção de cardiomiopatia associado a administração de doxorubicina	Pharmacia & Upjohn Company
Dexrazoxano	Zinecard	Utilizado para reduzir a incidência e gravidade de cardiomiopatia associada a administração de doxorubicina em mulheres com cancro de mama metastático que receberam uma dose de doxorubicina cumulativa de 300 mg/m ² e	Pharmacia & Upjohn Company

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
		que continuará para receber terapêutica com doxorubicina para manter o controlo do tumor.	
Docetaxel	Taxotere	Tratamento de pacientes com cancro de mama metastático ou localmente avançado que progrediram durante terapêutica à base de antraciclina ou tiveram recaída durante terapêutica adjuvante à base de antraciclina.	Aventis Pharmaceutical
Docetaxel	Taxotere	Para o tratamento de cancro de mama metastático ou localmente avançado que progrediu durante tratamento à base de antraciclina ou teve recaída durante terapêutica adjuvante à base de antraciclina.	Aventis Pharmaceutical
Docetaxel	Taxotera	Para cancro de não pequenas células de pulmão localmente avançado ou metastático após fracasso de quimioterapia à base de platina anterior.	Aventis Pharmaceutical
Docetaxel	Taxotere		Aventis

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
			Pharmaceutical
Docetaxel	Taxotere	Utilizados em combinação com cisplatina para o tratamento de pacientes com cancro de pulmão de não pequenas células inressecável, localmente avançado ou metastático que não receberam anteriormente quimioterapia para esta condição.	Aventis Pharmaceutical
Doxorubicina	injecção intravenosa de Adriamycin PFS Injection	Antibiótico, agente antitumoral.	Pharmacia & Upjohn Company
Doxorubicina	Doxil	Tratamento de sarcoma de Kaposi relacionado com SIDA	Sequus
lipossomal		em pacientes com doença que progrediu em quimioterapia de combinação anterior ou em pacientes que são intolerantes a tal terapêutica.	Pharmaceuticals , Inc.
Doxorubicina lipossomal	Doxil	Tratamento de carcinoma metastático do ovário em paciente com doença que é refractário a ambos regimes à base de paclitaxel e platina	Sequus Pharmaceuticals , Inc.

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Propionato de Dromostanolona	Dromostanolone	Androgénio sintético para utilização em cancros sensíveis a androgénio	Eli Lilly
Solução B de Elliott	Elliott's Solution	Diluyente para administração intratecal de metotrexato sódio e citarabina para a prevenção ou tratamento de leucemia meníngea ou linfoma linfocítico.	Orphan Medical, Inc.
Epoetina alfa/beta	Epogen	EPOGEN é indicado para o tratamento de anemia.	Amgen, Inc.
Erlotinib	Tarceva	Para o tratamento de cancro de pulmão de não pequenas células metastático avançado	OSI Pharmaceuticals
Estramustina	Emcyt	Palição de cancro de próstata	Pharmacia & Upjohn Company
Fosfato de etopósido	Etopophos	Manejo de tumores testiculares refractários, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados.	Bristol-Myers Squibb
Fosfato de etopósido	Etopophos	Manejo de cancro de pulmão de célula pequena, primeira linha, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados.	Bristol-Myers Squibb
Fosfato de etopósido	Etopophos	Manejo de tumores testiculares refractários e cancro de pulmão de célula pequena.	Bristol-Myers Squibb

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Etopósido, VP-16	Vepesid	Tumores testiculares refractários-em combinação terapêutica com outros agentes quimioterapêuticos aprovados em pacientes com tumores testiculares refractários que já receberam cirurgia, quimioterapêutica e radioterapia terapêutica apropriadas.	Bristol-Myers Squibb
etopósido, VP-16	VePesid	Em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados como tratamento de primeira linha em pacientes com cancro de pulmão de célula pequena.	Bristol-Myers Squibb
Etopósido, VP-16	Vepesid	Em combinação com outros agentes quimioterapêuticos aprovados como tratamento de primeira linha em pacientes com cancro de pulmão de célula pequena.	Bristol-Myers Squibb
Exemestano	Aromasin	Tratamento de cancro de mama avançado em mulheres em pós-menopausa cuja doença progrediu em seguida a terapêutica com tamoxifeno.	Pharmacia & Upjohn Company
Filgrastim	Neupogen	NEUPOGEN é indicado para reduzir o tempo para recuperação de neutrófilos e a duração de febre, em	Amgen, Inc.

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
		seguida a tratamento com hemoterapêutica de indução ou consolidação de adultos com AML.	
Floxuridina (intra-arterial)	FUDR	Um análogo para 5-Fluorouracilo. FUDR foi aprovado no tratamento direccionado de metástases de fígado utilizando infusão arterial hepática.	Roche
Fludarabina	Fludara	Tratamento paliativo de pacientes com leucemia linfocítica de célula B (CLL) que não responderam ou progrediram durante o tratamento com pelo menos um regime que contém agente alquilante padrão.	Berlex Laboratories Inc.
Fluorouracil, 5-FU	Adrucil	Prolongar a sobrevivência em combinação com leucovorina	ICN Puerto Rico
Fulvestrant	Faslodex	o tratamento de cancro de mama metastático com receptor de hormona positivo em mulheres em pós-menopausa com progressão de doença em seguida a terapêutica com anti-estrogénio	IPR

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Gemcitabina	Gemzar	Tratamento de pacientes com adenocarcinoma localmente avançado (estágio II ou III não ressecável) ou metastático (estágio IV) do pâncreas. Indicado para o tratamento de primeira linha e para pacientes tratados anteriormente com um regime que contém 5-fluorouracilo.	Eli Lilly
Gemcitabina	Gemzar	Para utilização em combinação com cisplatina para o tratamento de primeira linha de pacientes com cancro de pulmão de não pequenas células inoperável, localmente avançado (Estágio IIIA ou IIIB) ou metastático (Estágio IV).	Eli Lilly
Gemtuzumab ozogamicina	Milotarg	Tratamento de leucemia miolóide aguda CD33 positiva em pacientes em primeira recaída que têm 60 anos de idade ou mais velhos e que não são considerados candidatos para quimioterapia citotóxica.	Wyet Ayerst

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Acetato de goserelina	Zoladex implant	Tratamento paliativo de cancro de mama avançado de mulheres em pré- e perimenopausa.	AstraZeneca Pharmaceuticals
Acetato de goserelina	Zoladex	Utilizado para tratamento de cancro de próstata	AstraZeneca Pharmaceuticals
Hidroxiureia	Hydrea	Diminuem a necessidade de transfusões em anemia falciforme	Bristol-Myers Squibb
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	Tratamento de pacientes com tiveram recaída ou linfoma não-Hodgkin refractário de grau baixo, folicular, ou célula B transformada, que incluem pacientes com linfoma não-Hodgkin folicular refractário a Rituximab.	IDEC Pharmaceuticals Corp.
Idarubicina	Idamycin	Para utilização em combinação com outros fármacos anti-leucémicos aprovados para o tratamento de leucemia mielóide aguda (AML) em adultos.	Adria Laboratories
Idarubicina	Idamycin	Em combinação com outros fármacos anti-leucémicos aprovados para o tratamento de leucemia linfocítica não aguda em adultos.	Pharmacia & Upjohn Company

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Ifosfamida	IFEX	Quimioterapêutica de terceira linha de cancro testicular de célula germinal quando utilizado em combinação com certos outros agentes antineoplásicos aprovados.	Bristol-Myers Squibb
Mesilato de imatinib	Gleevec	Terapêutica inicial de leucemia mielógena crónica	Novartis
Mesilato de imatrinib	Gleevac	Tratamento de metastático ou tumores estromais gastrointestinais malignos inressecáveis	Novartis
Mesilato de imatinib	Gleevec	Tratamento inicial de leucemia mielógena crónica Ph+ (CML) recentemente diagnosticada.	Novartis -
Interferão alfa-2a	Roferon-A	Tratamento de hepatite C crónica, leucemia de célula cabeluda e sarcoma de Kaposi relacionado com SIDA em pacientes adultos e para leucemia mielógena crónica (CML) de fase crónica, cromossoma Philadelphia (Ph) positivo pacientes que são pré-tratados minimamente (dentro de 1 ano de diagnóstico).	Hoffmann-La Roche Inc.

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Interferão alfa-2b	Intron A	Interferão alfa-2b, recombinante para injeção é indicado como adjuvante a tratamento cirúrgico em pacientes de 18 anos de idade ou mais velhos com melanoma maligno que estão livres de doença, mas em risco de recorrência sistêmica dentro de 56 dias após a cirurgia. Interferão alfa-2b, recombinante para injeção é indicado para o tratamento inicial de Linfoma não-Hodgkin folicular clinicamente agressivo em conjunto com quimioterapia de combinação que contém antraciclina em pacientes de 18 anos de idade ou mais velhos. Interferão alfa-2b, recombinante para injeção é indicado para o tratamento intralesional de pacientes selecionados de 18 anos de idade ou mais velhos com condylomata acuminata que envolve superfícies externas das áreas genital e perianal. Interferão	Schering Corp.

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
		alfa-2b, recombinante para injeção é indicado para o tratamento de pacientes de 18 anos de idade ou mais velhos com leucemia de célula cabeluda. Interferão alfa- 2b, recombinante para injeção é indicado para o tratamento de pacientes seleccionados de 18 anos de idade ou mais velhos com Sarcoma de Kaposi relacionado com SIDA. Similaridade de resposta a terapêutica com INTRON A é maior em pacientes que estão sem sintomas sistémicos, que têm linfadenopatia limitada e que têm um sistema imune relativamente intacto como indicado by contagem de CD4 total.	
Irinotecano	Camptosar	Tratamento de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou recto cuja doença teve recorrência ou progrediu em seguida a terapêutica à base de 5-FU.	Pharmacia & Upjohn Company

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Letrozole	Femara	Tratamento de primeira linha de mulheres em pós-menopausa com cancro de mama metastático ou localmente avançado com receptor para hormona desconhecido ou receptor para hormona positivo.	Novartis
Letrozole	Femara	Utilizado para tratamento de mulheres em pós-menopausa com cancro de mama em estágio precoce	Novartis
Leucovorina	Wellcovorin, Leucovorin	Leucovorina cálcio é indicado para utilização em combinação com 5-fluorouracilo para prolongar a sobrevivência no tratamento paliativo de pacientes com cancro colorrectal avançado.	Immunex Corporação
Leucovorina	Leucovorin	Em combinação com 5-fluorouracilo para prolongar a sobrevivência no tratamento paliativo de pacientes com cancro colorrectal avançado.	Lederle laboratories
Levamisole	Ergamisol	Tratamento adjuvante em combinação com 5-fluorouracilo após ressecção cirúrgica em pacientes com cancro de cólon em Estágio C de Dukes.	Janssen Research Fundação

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Lomustine, CCNU	CeeNu	Um agente alquilante utilizado para o tratamento de cancro cerebral e NHL.	Bristol-Myers Squibb
Mecloretoamina e, mostarda de azoto	Mustargen	Uma mostarda de azoto utilizada no tratamento de linfoma.	Merck
Acetato de megesterol	Megace	Uma progesterona sintética utilizada para o tratamento de cancros sensíveis a estrogénio.	Bristol-Myers Squibb
Melfalan, L-PAM	Alqueran	Administração sistémica para o tratamento paliativo de pacientes com mieloma múltiplo para quem a terapêutica oral não é apropriada.	GlaxoSmithKline
Mercaptopurina e, 6-MP	Purinetol	Purinetol é indicado para a indução de remissão e terapêutica de manutenção de leucemia linfática aguda.	GlaxoSmithKline
Mesna	Mesnex	Prevenção de cistite hemorrágica induzida por ifosfamida	Asta Medica
Metotrexato	Metotrexate	É utilizado para tratar cancro da mama, cabeça e pescoço, pulmão, sangue, ósseo, e linfático, e tumores no útero.	Laderle Laboratories

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Metoxsalen	Uvadex	Para a utilização de UVADEX com o Sistema de Fotoferese UVAR no tratamento paliativo das manifestações de pele de linfoma cutâneo de célula T (CTCL) que não é respondedora a outras formas de tratamento.	Therakos
Mitromicina C	Mitozytrex	Terapêutica de adenocarcinoma disseminado do estômago ou pâncreas em combinações provadas com outros agentes quimioterapêuticos aprovados e como tratamento paliativo quando outras modalidades falharam.	Supergen
Mitotano	Lysodren	Utilizadas para o tratamento de cânceros adrenais.	Bristol-Myers Squibb
Mitoxantrona	Novantrone	Para utilização em combinação com corticosteróides como quimioterapêutica inicial para o tratamento de pacientes com dor relacionada a cancro de próstata refractário a hormona avançado.	Immunex Corporação

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Mitoxantrona	Novantrone	Para utilização com outros fármacos aprovados na terapêutica inicial for leucemia não linfocítica aguda (ANLL) em adultos.	Laderle Laboratories
fenpropionato de Nandrolona	Durabolin-509	É indicado como um tratamento para palição de cancro de mama metastático inoperável em mulheres em pós-menopausa.	Organon
Nofetumomab	Verluma	Verluma é um fragmento Fab de anticorpo monoclonal ligado a ^{99m} Tc. Verluma identifica doença em estágio avançado em pacientes com cancro de pulmão de pequenas células (SCLC).	Boehringer Ingelheim Pharma KG (formerly Dr. Karl Thomae GmbH)
Oprelvecina	Neumega	Neumega é indicado para a prevenção de trombocitopenia grave e a redução da necessidade de transfusões de plaquetas em seguida a quimioterapia mielosupressora em pacientes adultos com malignidades não mielóides que estão em risco de trombocitopenia grave.	Genetics Institute, Inc.

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Oxaliplatina	Eloxatin	Utilizado em combinação com 5-FU/LV infusional, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou recto cuja doença teve recorrência ou progrediu durante ou dentro de 6 meses após conclusão de terapêutica de primeira linha com a combinação de bolus 5-FU/LV e irinotecano.	Sanofi Synthelabo
Paclitaxel	Paxene	Tratamento de sarcoma de Kaposi relacionado com SIDA avançado após fracasso de quimioterapia de primeira linha ou subsequente sistêmica	Baker Norton Pharmaceuticals , Inc.

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Paclitaxel	Taxol	Tratamento de pacientes com carcinoma metastático do ovário após fracasso de quimioterapia de primeira linha ou subsequente. Tratamento de cancro de mama após fracasso de quimioterapia de combinação para doença metastática ou recaída dentro de 6 meses após quimioterapia adjuvante. A terapêutica anterior deveria ter incluído uma antraciclina a não ser que clinicamente contra-indicado. Novo regime de dosagem para pacientes que fracassaram quimioterapia inicial ou subsequente para terapêutica de segunda linha de carcinoma metastático do ovário para sarcoma de Kaposi relacionado com SIDA. Para terapêutica de primeira linha para o tratamento de carcinoma avançado do ovário em combinação com cisplatina. Para utilização em combinação	Bristol-Myers Squibb

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
		com cisplatina, para o tratamento de primeira linha de cancro de pulmão de não pequenas células em pacientes que não são candidatos para cirurgia potencialmente curativa e/ou terapêutica com radiação. Para o tratamento adjuvante de cancro de mama nódulo positivo administrado sequencialmente a terapêutica de combinação que contém doxorubicina padrão. Cancro de ovário de primeira linha com infusão de 3 horas.	
Pamidronato	Aredia	Tratamento de cancro de mama de metástases ósseas osteolíticas em conjunto com terapêutica antineoplásica padrão.	Novartis
Pegademase	Adagen (Pegademase Bovine)	Terapêutica de substituição de enzima para pacientes com imunodeficiência combinada grave como um resultado de	Enzon

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
		deficiência de adenosina deaminase.	
Pegaspargase	Oncaspar	PEG asparginase utilizado no tratamento de ALL.	Enzon, Inc.
Pegfilgrastim	Neulasta	Neulasta é indicado para diminuir a incidência de infecção, como é manifestada por neutropenia febril, em pacientes com malignidades não mielóides que recebem fármacos anti-cancro mielosupressores associados a uma incidência clinicamente significativa de neutropenia febril.	Amgen, Inc.
Pemetrexed	Alimta	Tratamento de mesotelioma pleural maligna	Eli Lilly
Pentostatina	Nipent	Tratamento com agente único para pacientes adultos com leucemia de célula cabeluda refractária a alfa interferão.	Parke-Davis Pharmaceutical Co.
Pipobromana	Vercyte	Utilizados no tratamento de CRC.	Abbott Labs
Plicamicina, mitramicina	Mithracin	Utilizados no tratamento de cancro testicular.	Pfizer Labs

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Porfímero sódico	Photofrin	Para utilização em terapêutica fotodinâmica (PDT) para palição de pacientes com cancro de esófago que obstrui completamente, ou pacientes com cancro de esófago que obstrui parcialmente que não podem ser satisfatoriamente tratados com terapêutica a laser ND-YAG. Para utilização em terapêutica fotodinâmica para o tratamento de cancro de pulmão de não pequenas células endobrônquico microinvasivo em pacientes para quem cirurgia e radioterapia não são indicados. Para utilização em terapêutica fotodinâmica (PDT) para a redução de obstrução e palição de sintomas em pacientes com cancro de pulmão de não pequenas células (NSCLC) endobrônquico que obstrui completamente ou parcialmente.	QLT Phototherapeutics Inc.
Procarbazina	Matulane	Um componente do regime de MOPP.	Sigma Tau Pharms

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Rasburicase	Elitek	ELITEK é indicado para o manejo inicial de níveis plasmáticos de ácido úrico em pacientes pediátricos com leucemia, linfoma, e malignidades de tumor sólido que estão a receber terapêutica anti-câncer esperada para resultar em lise tumoral e subsequente elevação de ácido úrico plasmático.	Sanofi-Synthelabo, Inc.
Rituximab	Rituxan	Utilizados no tratamento NHL.	Genentech, Inc.
Sargramostim	Prokine	GM-CSF utilizados no tratamento de NHL, Hodgkins Leucemia e leucemia linfoblástica aguda.	Immunex Corp.
Sorafenib	Nexavar	Tratamento de RCC	Bayer/Onyx
Estreptozocina	Zanosar	Agente antineoplásico.	Pharmacia & Upjohn Company
Talco	Slerosol	Para a prevenção da recorrência de efusão pleural maligna em pacientes sintomáticos.	Bryan

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Tamoxifeno	Nolvadex	Como um único agente para atrasar recorrência de cancro de mama em seguida a mastectomia total e dissecação axilar em mulheres em pós-menopausa com cancro de mama (T1-3, N1, M0). Para utilização em mulheres em pré-menopausa com cancro de mama metastático como uma alternativa a ooforectomia ou irradiação ovariana. Para utilização em mulheres com terapêutica adjuvante contra cancro de mama axilar nódulo negativo. Cancro de mama metastático em homens.	AstraZeneca Pharmaceuticals
Temozolomida	Temodar	Para o tratamento de pacientes adultos com astrocitoma anaplásico refractário, isto é, pacientes na primeira recaída com progressão de doença num regime que contém nitrosourea e procarbazina	Scherine
Tenipósido, VM-26	Vumon	Em combinação com outros agentes anti-cancro aprovados para a indução terapêutica em pacientes com leucemia linfoblástica	Bristol-Myers Squibb

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
		aguda (all) da infância refractária.	
Testolactona	Teslac	Utilizada no tratamento de cancro de mama.	Bristol-Myers Squibb
Tioguanina, 6-TG	Tioguanina	Antimetabólito utilizado no tratamento de AML, CML, CLL.	GlaxoSmithKline
Tiotepa	Tioplex	Tiotepa é um agente citotóxico do tipo polifuncional, quimicamente e farmacologicamente relacionado com mostarda de azoto. Tiotepa foi experimentado com resultados variados na paliação de uma ampla variedade de doenças neoplásicas. No entanto, os resultados mais consistentes foram vistos nos seguintes tumores: 1. Adenocarcinoma da mama 2. Adenocarcinoma do ovário. 3. Para controlar efusões intracavitárias secundárias para doenças neoplásicas difusas ou localizadas de várias cavidades serosas. 4. Para	Immunex Corporação

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
		o tratamento de carcinoma papilar superficial da bexiga urinária. Enquanto agora superado enormemente por outros tratamentos, tiotepa foi eficaz contra outros linfomas, tais como linfossarcoma e Doença de Hodgkin.	
Topotecano	Hycamtin	Tratamento de pacientes com carcinoma metastático do ovário após fracasso de quimioterapia inicial ou subsequente. Tratamento de doença sensível a cancro de pulmão de pequenas células após fracasso de quimioterapia de primeira linha.	GlaxoSmithKline
Toremifeno	Fareston	Tratamento de cancro de mama avançado em mulheres em pós-menopausa.	Chiron Corp.
Tositumomab	Bexxar	Tratamento Acel. Aprov. (benefício clínico não estabelecido) de pacientes com linfoma não-Hodgkin folicular CD20 positivo, com e sem transformação, cuja doença é refractária a Rituximab e teve recaída em seguida a quimioterapia	Corixa Corporação

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Trastuzumab	Herceptin	HERCEPTIN como um único agente é indicado para o tratamento de pacientes com cancro de mama metastático cujos tumores sobreexpressam a proteína HER2 e que receberam um ou mais regimes quimioterapêuticos para sua doença metastática. Herceptina em combinação com paclitaxel é indicada para o tratamento de pacientes com cancro de mama metastático cujos tumores sobreexpressam a proteína HER-2 e não receberam quimioterapia para sua doença metastática	Genentech, Inc.
Tretinoína, ATRA	Vesanoid	Indução de remissão em pacientes com leucemia promielocítica aguda (APL) que são refractários a ou incapazes de tolerar regimes quimioterapêuticos citotóxicos à base de antraciclina.	Roche
Mostarda de Uracilo	Uracil Mustard Capsules	Utilizados no tratamento de CML, NHL e CLL.	Roberts Labs

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
Valrubicina	Valstar	Para terapêutica intravesical de carcinoma refractário a BCG <i>in situ</i> (CIS) da bexiga urinária em pacientes para quem a cistectomia imediata estaria associada a morbidez ou mortalidade inaceitável.	Antra µ Medeva
Vinblastina	Velban	Alcalóide da vinca utilizado no tratamento de muitos tipos de cancro.	Eli Lilly
Vincristina	Oncovin	Alcalóide da vinca utilizado no tratamento de muitos tipos de cancro.	Eli Lilly
Vinorelbina	Navelbine	Agente único ou em combinação com cisplatina para o tratamento de primeira linha de pacientes ambulatorios com cancro de pulmão de não pequenas células (NSCLC) inressecável avançado.	GlaxoSmithKline
Vinorelbina	Navelbine	Navelbine é indicado como um agente único ou em combinação com cisplatina para o tratamento de primeira linha de pacientes ambulatorios com cancro de pulmão de não pequenas células (NSCLC) inressecável avançado. Em pacientes com Estágio IV	GlaxoSmithKline

(continuação)

Genérico	Nome Comercial	Indicação	Companhia
		NSCLC, Navelbine é indicado como um único agente ou em combinação com cisplatina. Em Estágio III NSCLC, Navelbine é indicado em combinação com cisplatina.	
Zoledronato	Zometa	Utilizado no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo e pacientes com metástases ósseas documentadas de tumores sólidos, em conjunto com terapêutica antineoplásica padrão. Câncer de próstata deveria progredir após tratamento com pelo menos uma terapêutica hormonal	Novartis

Quadro 5: Compostos anti-angiogênicos avançados na clínica

Produto	Mecanismo de Ação	Fase Clínica	Marketing Co.
Sorafenib	Inibe VEGFR2, VEGFR3, Raf Quinase e PDGFRa	Pré-registo	Bayer/Onyx
Sutent	Inibe VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, CSF-1, Fit-3, e C-Kit	Pré-registo	Pfizer
Thalomid	Composto anti-angiogênico de mecanismo desconhecido de ação	III	Celgene

(continuação)

Produto	Mecanismo de Acção	Fase Clínica	Marketing Co.
Revlimid	Composto anti-angiogénico de mecanismo desconhecido de acção	III	Celgene
Vatalanib	Inibe VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, e C-Kit	III	Novartis/Schering
ZD-6474	Inibe VEGFR2, e EGFR	III	AstraZeneca
Neovastat	Extracto líquido derivado de Cartilagem de tubarão que bloqueia VEGFR2 e inibe MMP-1, MMP-9 e MMP-12	m	AEterna
GSK-786024	Inibe VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3	II	GlaxoSmithKline
AEE-788	Inibe EGFR, HER2 e VEGFR	II	Novartis
AG-13736	Inibe VEGFR1, VEGFR2 e PDGF	II	Pfizer
AMG706	Inibe VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, Ret, e C-Kit Kit	II	Amgen
AZD-2171	Inibe EGFR1, VEGFR2, VEGFR3, e EGFR	II	AstraZeneca
BIBF-1120	Inibe VEGFR, FGFR, e PDGFR	II	Boehringer Ingelheim
CP-547,632	Inibe VEGFR1 e VEGFR2	II	Pfizer/OSI Pharma
Midostaurin	Inibe FLT3 Quinase, VEGFR2, e várias PKC quinases	II	Novartis
SU-6668	Inibe VEGFR1, PDGF e FGFR	II	Pfizer/Taiho
CDP-791	Inibe VEGFR2	II	UCB/Imclone Systems
PI-88	Inibe heparinase, liga-se a VEGF, FGF1, FGF2 e	II	Progen

(continuação)

Produto	Mecanismo de Acção	Fase Clínica	Marketing Co.
	estimula a libertação de TFP1		
PCK-3145	Liga-se a receptor laminina e VEGFR2, e regula negativamente a expressão de MMP9	II	Procyon Biopharma
Atiprimod	Inibe IL6 e secreção de VEGF	II	Callisto Pharmaceuticals
A6	Oito aminoácidos, péptido derivado de uPA que inibe a actividade de uPAR	II	Angstrom Pharmaceuticals
Angiostatin	Inibidor de angiostatina peptídica que é um fragmento do plasminogénio de factor de coagulação	II	Alchemgen Therapeutics
Cilengitide	Péptido Cíclico que é um antagonista de integrina alfa-v	II	Merck
Enodstatin	Inibidor de angiogénese peptídica à base de fragmento XVIII de colagénio	II	Alchemgen Therapeutics
rPF4	Forma recombinante de Factor plaquetário 4	II	Repligen Clinical Partners
Vitakin	Antagonista de anticorpo de alfa-v- beta-3 ingrinas	II	MedImmune
Volociximab	Antagonista de anticorpo de alfa-v- beta-3 ingrinas	II	Biogen Idec/Protein Design
2-metoxiestradiol	Metabólito de estrogénio que inibe a tradução de HIF1a	II	EntreMed

(continuação)

Produto	Mecanismo de Acção	Fase Clínica	Marketing Co.
AP-23573	Inibe mTOR	II	Ariad Pharmaceuticals
Cancertinib	TKI que inibe EGFR	II	Pfizer
Actimid	Derivado de Thalomid	II	Celgene
pró-fármaco	Agente de desestabilização	II	Oxigene
Combretastatin A4	da Tubulina		
Endo Tag 1	Agente de antineovascularização, formação de paclitaxel encapsulado em lipossomas positivamente carregadas	II	Medigene
Enzastaurin	Inibidor de proteína quinase C-beta	II	Eli Lilly
Ceflatonin	Induz apoptose	II	ChemGenex Pharmaceuticals
Silipide	Um complexo de silibina e fosfatidilcolina	II	Indena
INGN-241	Terapêutica genética com base no gene mda-7 que codifica IL-24	II	Introgen Therapeutics
OSI-461	Inibe cGMP fosfodiesterase	II	OSI Pharmaceuticals
Patupilone	Um agente de estabilização de microtúbulo não taxano	II	Novartis
Squalamine	Bloqueia cofactores angiogénicos múltiplos	II	Genaera
Tacedinaline	Inibidor de desacetilação de histona citostática	II	Pfizer
UCN-01	Inibidor de serina- treonina quinases, que incluem proteína quinase C	II	NCI

(continuação)

Produto	Mecanismo de Acção	Fase	Marketing Co.
		Clínica	
UK-356202	Activador de plasminogénio do tipo uroquinase	II	Pfizer

Quadro 6: Terapêuticas de combinação para utilização em oncologia

ABVD	Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina, e Dacarbazina
AC	Doxorubicina e Ciclofosfamida
BEP	Bleomicina, Etopósido e Cisplatina
CAF	Ciclosfosfamida, Doxorubicina e 5-Fluorouracilo (5FU)
CAV	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina
Carboplatina-Etopósido	Carboplatina e Etopósido
ChlVPP	Clorambucil, Vinblastina, Procarbazina, e Prednisolona
CHOP	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, e Prednisolona
CHOP-R	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisolona, e Rituximab
CMF	Ciclofosfamida, Metotrexato e 5FU
CVAMP	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, e Metil-Prednisolona
De Gramont	5FU e leucovorina
DHAP	Dexametasona, Citarabina, e Cisplatina
DAHP-R	Dexametasona, Citarabina, Cisplatina e Rituximab
Doxorubicina-Ifostamida	Doxorubicina e Ifostamida
EC	Epirubicina e Ciclofosfamida
ECF	Epirubicina, Ciclofosfamida, e 5FU
ECMF	Epirubicina, Ciclofosfamida, Metotrexato, e 5FU
EEX	Epirubicina, Oxaliplatina, e Capecitabina

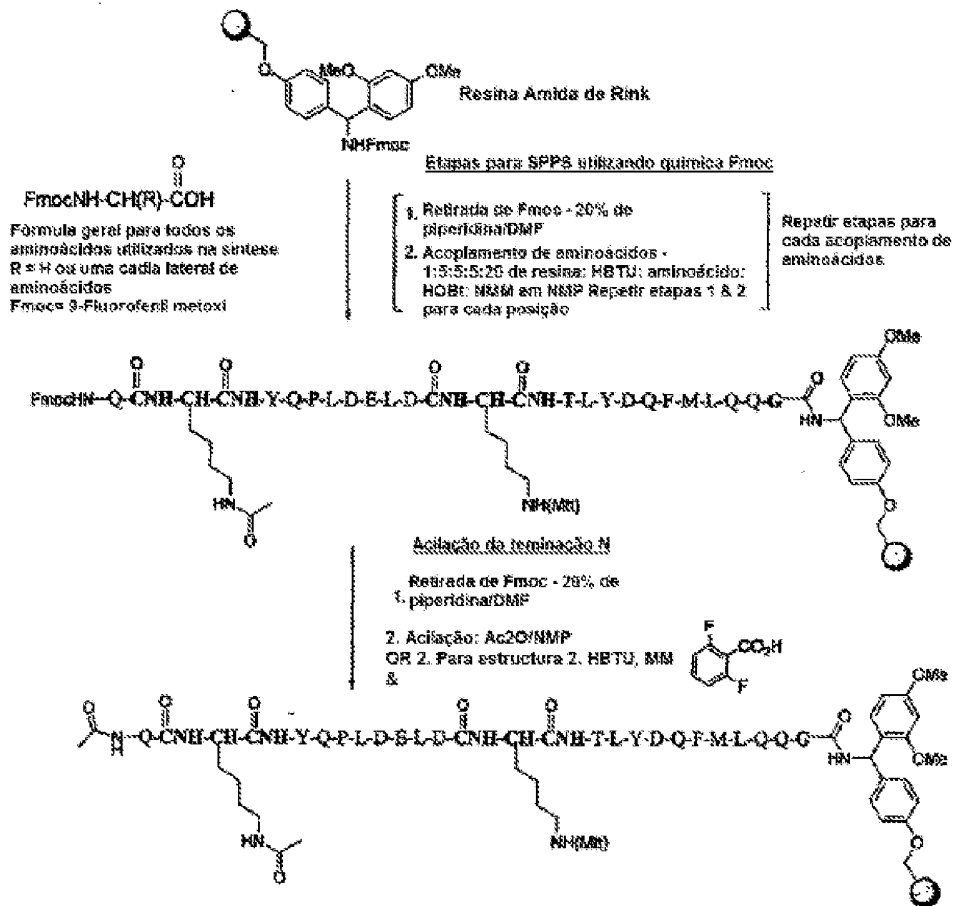
ECX	Epirubicina, Cisplatina, e Capecitabina
ESHAP	Etopósido, Metil-Prednisolona, Citarabina e Cisplatina
FEC	5FU, Epirubicina, e Ciclofosfamida
Gemcarbo	Gemcitabina e Carboplatina
Gemcitabina-Cisplatina	Gemcitabina e Cisplatina
Irinotecano-De Gramont	Irinotecano, 5FU e Leucovorina
MIC	Mitomicina, Ifosamida e Cisplatinae
MM	Metotrexato e Mitoxantrona
MMM	Metotrexato, Mitomicina, e Mitoxantrona
MVP	Mitomicina, Vinblastina e Cisplatina
FOLFOX	5FU, Oxaliplatinaa e Leucovorina
FOLFIRI	5FU, Leucovorina e Irinotecano
Paclitaxel-Carboplatina	Paclitaxel e Carboplatina
PmitCebo	Prednisolona, Mitoxantrona, Ciclofosfamida, Etopósido, Bleomicina e Vincristina
VAD	Vincristina, Doxorubicina, e Dexametasona
VAPEC-B	Vincristina, Doxorubicina, Prednisolona, Etopósido, Ciclosfosfamida, e Bleomicina
Vinorelabina-Cisplatina	Vinorelabina e Cisplatina

A versatilidade da invenção é ilustrada pelos seguintes Exemplos, que ilustram formas de realização típicas da invenção e não são limitativas das reivindicações ou memória descritiva de nenhuma maneira.

EXEMPLOS

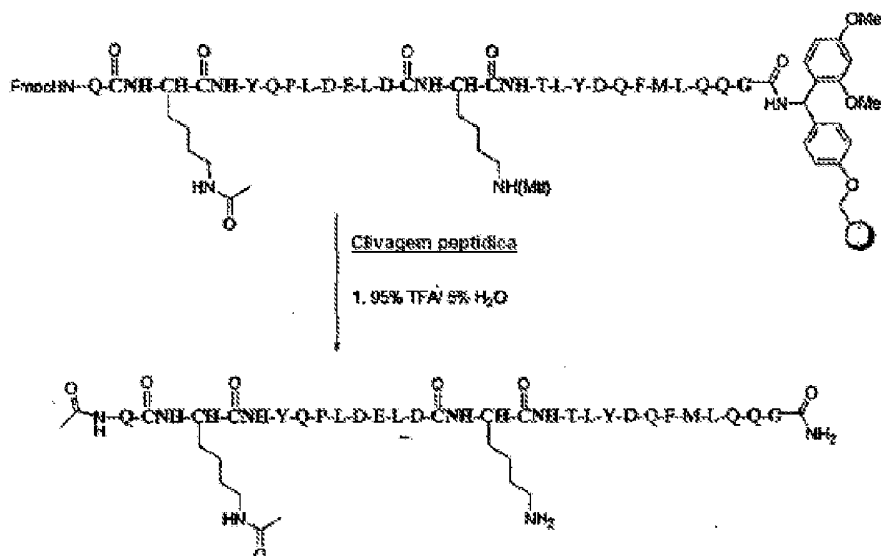
EXEMPLO 1: Síntese de compostos exemplares:

Esquema 1. Síntese em fase sólida de uma cadeia peptídica utilizando química Fmoc



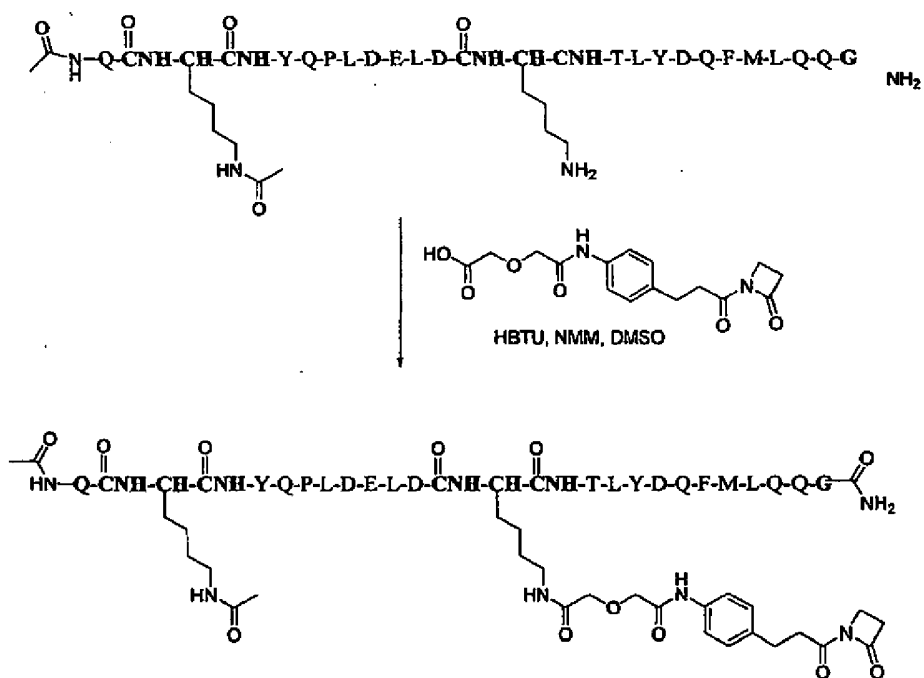
EXEMPLO 2: Clivagem a partir de resina do péptido preparado como no EXEMPLO 1

Clivagem de péptido a partir de resina

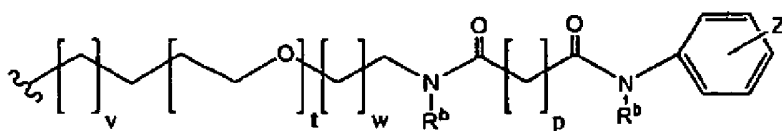


EXEMPLO 3: Acoplamento ao *linker* do composto preparado como no EXEMPLO 2.

Acoplamento de *linker*

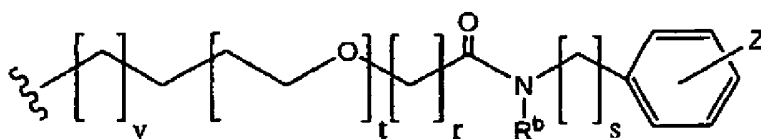


EXEMPLO 4: Síntese de:



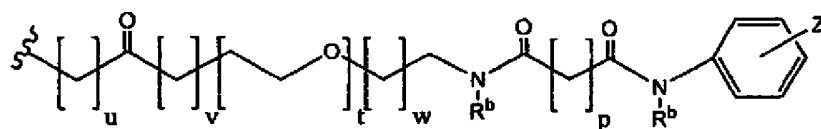
é proporcionado na FIGURA 12.

EXEMPLO 5: Síntese de:



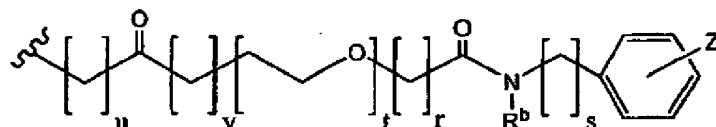
é proporcionado na FIGURA 13.

EXEMPLO 6: Síntese de:



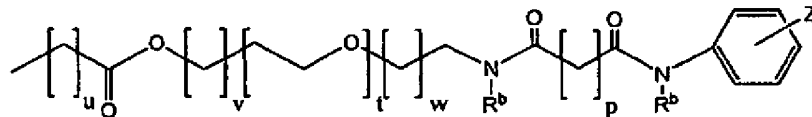
é proporcionado na FIGURA 14.

EXEMPLO 7: Síntese de



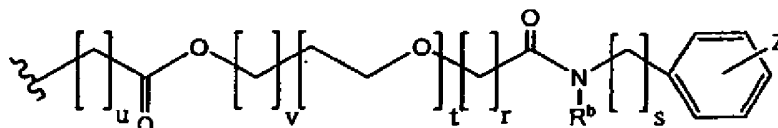
é proporcionado na FIGURA 15.

EXEMPLO 8: Síntese de:



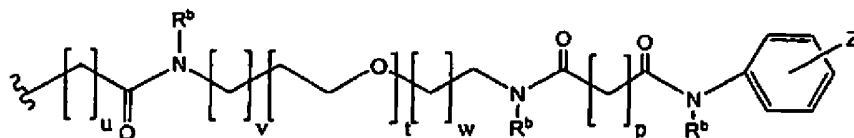
é proporcionado na FIGURA 16.

EXEMPLO 9: Síntese de:



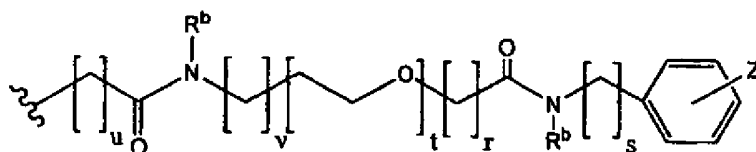
é proporcionado na FIGURA 17.

EXEMPLO 10: Síntese de:



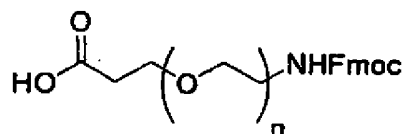
é proporcionado na FIGURA 18.

EXEMPLO 11: Síntese de



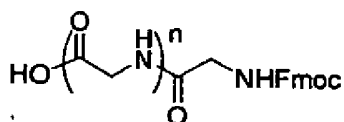
é proporcionado na FIGURA 19.

EXEMPLO 12: Síntese de:

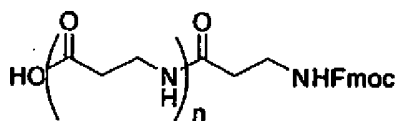


é proporcionado na FIGURA 20.

EXEMPLO 13: Síntese de:

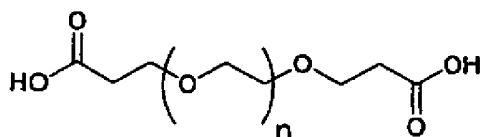


e



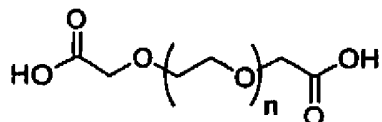
é proporcionado na FIGURA 21.

EXEMPLO 14: Síntese de:



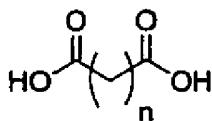
é proporcionado na FIGURA 22.

EXEMPLO 15: Síntese de:



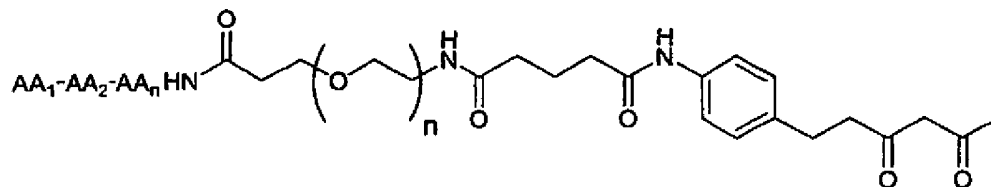
é proporcionado na FIGURA 23.

EXEMPLO 16: Síntese de:



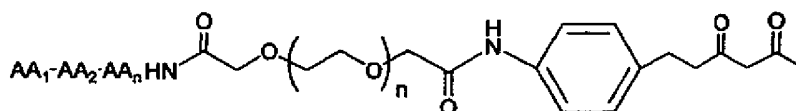
é proporcionado na FIGURA 24.

EXEMPLO 17: Síntese de:



é proporcionado na FIGURA 25. Enquanto este EXEMPLO utiliza o composto do EXEMPLO 12, poderia também utilizar suficientemente os compostos do EXEMPLO 13. Além disso, enquanto este EXEMPLO mostra a ligação à terminação N, o ácido livre no lado esquerdo dos compostos dos EXEMPLOS 12 e 13 podem também ser ligados a qualquer cadeia lateral nucleofílica num péptido, tal como as cadeias laterais C, K, S, T ou Y. Como é também mostrado neste EXEMPLO, o grupo amino protegido por Fmoc no lado direito dos compostos dos EXEMPLOS 12 e 13 é utilizado para ligar-se ao grupo de reconhecimento, Y, via uma ligação amida.

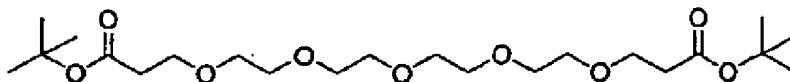
EXEMPLO 18: Síntese de:



é proporcionado na FIGURA 26. Enquanto este EXEMPLO utiliza o composto do EXEMPLO 15, poderia também utilizar suficientemente os compostos dos EXEMPLOS 14 e 16. Além disso, enquanto este EXEMPLO mostra a ligação à terminação N, o ácido livre no lado esquerdo dos compostos dos EXEMPLOS 14-16 podem também ser ligados a qualquer cadeia lateral nucleofílica num péptido, tal como as cadeias laterais C, K, S, T ou Y. Como é também mostrado neste EXEMPLO, o ácido livre no lado direito dos compostos dos EXEMPLOS 14-16 é utilizado para ligar-se ao anticorpo grupo de reconhecimento, Y, via uma ligação amida.

EXEMPLO 19: Síntese de:

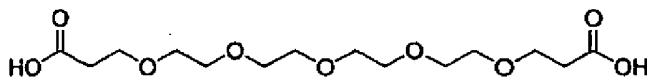
Éster terc-butílico do ácido 3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-terc-Butoxicarbonil-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxi]etoxi}-propiónico



O composto do título foi preparado utilizando um método relatado (O. Seitz e H. Kunz, J. Org. Chem. 62:813-826 (1997)). Uma pequena peça de metal de sódio foi adicionada a uma solução de tetra(etileno glicol) (47,5 g, 244 mmol) em THF (200 ml) e agitada até o sódio ter sido dissolvido completamente. Acrilato de ^tbutilo (94 g, 730 mmol) foi então adicionado e continuou-se a agitação durante 2 dias a TA. Outro lote de acrilato de ^tButilo (94 g, 730 mmol) foi adicionado e continuou-se a agitação durante outros 2 dias. A mistura de reacção foi neutralizada com umas poucas gotas de 1N HCl e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em água e extraído com acetato de etilo (3 X 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas em sulfato de sódio. A evaporação de voláteis durante pressão reduzida proporcionou o produto bruto como líquido incolor que foi purificado utilizando uma coluna de sílica gel (42 g, 51%).

EXEMPLO 20: Síntese de:

ácido 3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-Carboxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi]-etoxi}-propiónico

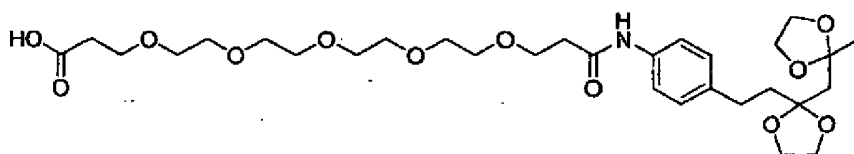


Uma solução de éster terc-butílico do ácido 3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-terc-Butoxicarbonil-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi]-etoxi}-propiónico (6 g, 18,6 mmol) em anisole (20 ml) foi arrefecida num banho de gelo e ácido

trifluoroacético (65 g) foi adicionado. Após 3 h a TA os voláteis foram retirados sob reduzida pressão e o resíduo foi dividido a partição entre acetato de etilo (50 ml) e 5% solução de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi acidificada com 1 N HCl, saturada com NaCl e então extraída com acetato de etilo (3 X 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas em sulfato de sódio. A retirada de voláteis sob a pressão reduzida proporcionou o produto como líquido incolor que solidificou após refrigeração (3,8 g, 82%).

EXEMPLO 21: Síntese de:

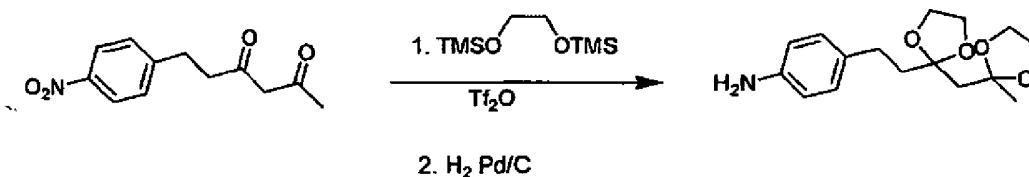
ácido 3-(2-{2-[2-(2-{2-(2-(4-{2-[2-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-ilmetil)-[1,3]dioxolan-2-il]-etil}-fenilcarbamoil)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-propiónico



O composto do EXEMPLO 20 (0,6 g, 1,8 mmol) foi dissolvido em diclorometano (10 ml) e 4-{2-[2-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-ilmetil)-[1,3]dioxolan-2-il]-etil}-fenilamina (0,3 g, 1,4 mmol) seguido por EDCI (0,28 g, 1,8 mmol) foi adicionado a TA. Após 1 h a TA o RM foi lavado com água e seco em sulfato de sódio. A evaporação de voláteis e purificação em coluna de sílica gel com 1 a 15% metanol em diclorometano proporcionou o composto do título como goma (0,47 g, 32%).

EXEMPLO 22: Síntese de:

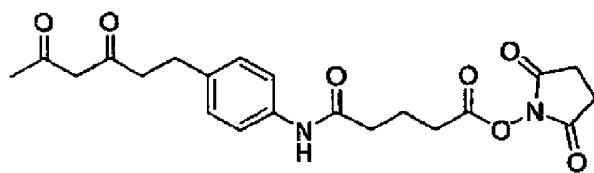
4-{2-[2-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-ilmetil)-[1,3]dioxolan-2-il]-etil}-fenilamina



Um balão seco em forno limpo foi carregado com a 6-(4-nitro-fenil)-hexano-2,4-diona (3,7 g, 15,72 mmol), CH_2Cl_2 seco (20 ml) seguido por bisTMS etileno glicol (38,5 ml, 157,3 ml) adicionou-se ao balão e a solução resultante foi arrefecida até -5°C com agitação sob árgon. TMSOTF (300 μl) foi adicionado à mistura de reacção e a solução foi agitada a -5°C durante 6 h. A reacção foi extinta com piridina (10 ml) e deitada em NaHCO_3 sat. A mistura foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada para dar um sólido amarelo. O sólido foi triturado com hexanos para dar um sólido amarelo pálido de fluxo livre (3,5 g, 72%) que foi dissolvido em EtOAc (50 ml) e hidrogenado num agitador Parr começando com 50 psi de pressão de hidrogénio. Após duas horas a reacção foi filtrada através de uma almofada de celite, a celite foi lavada meteticulosamente com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ e orgânicas combinadas foram concentradas para dar o composto do título (1,46 g, 100%) como um óleo que solidifica após permanecer parado.

EXEMPLO 23: Síntese de:

Síntese de éster 2,5-dioxo pirrolidin-1-ilo do ácido 4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)fenilcarbamoil]-butírico (10)



Etapa 1: 6-(4-Nitro-fenil)hexano-2,4-diona (11)

A um recipiente de reacção (seco a vácuo e por calor e equipado com uma barra de rotação magnética) adicionou-se tetrahydrofurano e diisopropilamida de lítio (2M de heptano / etilbenzeno / tetrahydrofurano; 69,4 mL, 138,9 mmol). A solução arrefecida até -78°C . Pentano-2,4-diona (7,13 mL, 69,4 mmol) foi adicionado gota a gota e a solução agitada durante 30 minutos a -78°C . Brometo de 4-nitrobenzilo

(15,0 g, 69,4 mmol) foi adicionado numa porção. A solução foi retirada do banho de gelo seco/acetona, permitida que se aqueça até temperatura ambiente e agitada 16 horas. A solução foi arrefecida até aproximadamente 0°C e a reacção extinta com 1M HCl. Tetrahidrofurano foi retirado sob pressão reduzida. O material bruto foi absorvido em diclorometano e lavado com 1M HCl e salmoura. As camadas aquosas foram de novo lavadas com diclorometano. As camadas de diclorometano combinadas foram secas (Na₂SO₄) e retiradas sob pressão reduzida. Cromatografia de gradiente em coluna flash (FCC) foi realizada utilizando 5% a 15% de acetato de etilo/hexanos para propiciar o composto do título (8,5 g, 52%; sólido amarelo). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,14 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), δ 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), δ 5,45 (s, 1H), δ 3,06 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), δ 2,64 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), δ 2,04 (s, 3 H).

Etapla 2: ácido 4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-butírico (12)

200 mL de tetrahidrofurano, 6-(4-nitro-fenil)-hexano-2,4-diona (8,0 g, 34,0 mmol) e dihidro-piran-2,6-diona (3,88 g, 34,0 mmol) foram adicionados a um recipiente de reacção. O recipiente de reacção foi purgado três vezes com árgon. Aproximadamente 200 mg de paládio (10% em peso em carbono activado) foram adicionados. O recipiente de reacção foi purgado de novo com árgon e hidrogénio em excesso introduzido via um balão. A solução foi agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. O hidrogénio foi removido sob pressão reduzida e catalisador retirado por filtração através de celite. Tetrahidrofurano foi retirado sob pressão reduzida para propiciar o composto do título (10,5 g, 97%, sólido amarelo).

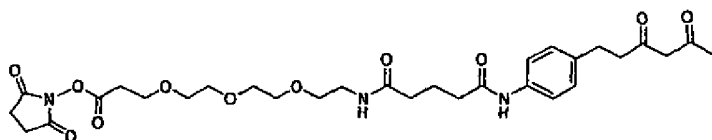
Etapla 3: éster 2,5-dioxo pirrolidin-1-ilo do ácido 4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-butírico (10)

A um recipiente de reacção (seco a vácuo e por calor e equipado com uma barra de rotação magnética) adicionou-se

ácido 4-[4-(3,5-dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-butírico (10,53 g, 33,0 mmol), N-hidroxisuccinimida (3,8 g, 33,0 mmol) e hidrocloreto de 1-(3-(dimetilamino) propil]-3-etilcarbodiimida (6,3 g, 33,0 mmol) e diclorometano (250 mL). A solução foi agitada sob azoto a temperatura ambiente durante 16 horas, a seguir lavada com 10% de ácido cítrico, salmoura e seca (Na_2SO_4). Diclorometano foi retirado sob pressão reduzida. FCC com 70% de acetato de etilo / hexanos deu o composto do título (7,4 g, sólido amarelo, 54%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,87 (s, 1H), δ 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), δ 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), δ 5,46 (s, 1 H), δ 2,89 (t, $J = 8,1$ Hz (para o t), 7H), δ 2,73 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), δ 2,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), δ 2,47 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), δ 2,21 (p, $J = 6,6$ Hz, 2 H), δ 2,04 (s, 3 H).

EXEMPLO 24: Síntese de:

Síntese de éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo do ácido 3-{2-[2(2-{4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)fenilcarbamoil]-butirilamino}-etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico, (20)



Etapa 1: éster terc-butílico do ácido 3-{2-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico

O metal de Na (catalítico) foi adicionado a uma solução de agitação de éster terc-butílico do ácido acrílico (6,7 mL, 46 mmol), e 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etanol (20,7 g, 138 mmol) em THF (100 mL) a 0°C e a mistura foi agitada durante a noite. O solvente foi retirado e o óleo restante dissolvido em EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 50 mL), e seca em Na_2SO_4 e o solvente retirado a vácuo para dar um óleo que corresponde ao composto do título que seria utilizado como está para a próxima etapa. $(M + 1) = 279$.

Etapa 2: éster terc-butílico do ácido 3-{2-[2-(2-Tosilsulfoniloxy-etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico

Cloreto de tosilo (22,3 g, 117 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de agitação de éster terc-butílico do ácido 3-{2-[2-(2-hidroxi- etoxi)-etoxil-etoxi]-propiónico (16,3 g, 58,6 mmol) e piridina 60 mL em (240 mL) e a mistura foi agitada durante a noite. A reacção foi extinta com água (300 mL) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com HCl (IN, 100 mL), água (100 mL), e seca em Na₂SO₄ e o solvente foi retirado a vácuo para dar um óleo que corresponde ao composto do título que seria utilizado como está para a próxima etapa. (M + 1) = 433.

Etapa 3: éster terc-butílico do ácido 3-{2-[2-(2-Amino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico

NaN₃ (35 g, 538 mmol) foi adicionado a uma solução de agitação de éster terc-butílico do ácido 3-{2-[2-(2-tosilsulfoniloxy- etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico (20 g, 46 mmol) em DMF (150 mL) e a reacção foi agitada durante a noite. A reacção foi diluída com água (200 mL) e extraída com EtOAc (4 x 100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (100 mL) e salmoura (100 mL) e seca em Na₂SO₄. O solvente foi retirado a vácuo para dar um óleo. Cromatografia em coluna EtOAc/Hex (1:4) deu um óleo que corresponde ao éster terc-butílico do ácido 3-{2-[2-(2-azido- etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico, (M + 1) = 304. Este óleo foi hidrogenado utilizando Pd (5% em carbono) em EtOAc sob hidrogénio (1 atm.) ao longo de 3 dias. O catalisador foi retirado por filtração e o solvente retirado a vácuo para dar um óleo que corresponde ao composto do título, (M + 1) = 278.

Etapa 4: éster terc-butílico do ácido 3-{2-[2-(2-{4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-butirilamino}-etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico

Uma solução de éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo do ácido 4-[4-(3,5-dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-butírico (1,5 g, 3,6 mmol), éster terc-butílico do ácido 3-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-etoxi)-propiónico (1,0 g, 3,6 mmol) e DIEA (1,3 μ L, 7,2 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi agitada a TA durante a noite. O solvente foi retirado a vácuo e o óleo residual purificado utilizando cromatografia em coluna EtOAc/MeOH (95:5) para dar o composto do título como um óleo transparente, (M+1) = 579.

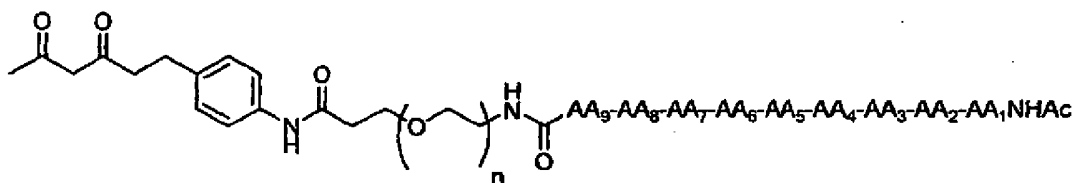
Etapas 5: éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo do ácido 3-{2-[2-(2-{4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-butirilamino}-etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico

éster terc-butílico do ácido 3-{2-[2-(2-{4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-butirilamino}-etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico (400 mg, 0,692 mmol) foi dissolvido em TFA/ CH_2Cl_2 (1:1, 3mL) e a mistura agitada durante a noite. O solvente foi retirado para dar um óleo como o ácido intermediário. Este óleo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (4 mL) que contém DIEA (569 μ L, 3,09 mmol), N-hidroxisuccinimida (119 mg, 1,03 mmol) e EDC (197 mg, 1,0 mmol) e a mistura agitada durante a noite. O solvente foi retirado e o óleo residual foi purificado utilizando cromatografia em coluna EtOAc/MeOH (95:5) para dar um óleo como o composto do título, (M + 1) = 620.

EXEMPLO 25: Síntese de composto direccionado AA

O composto do EXEMPLO 17 ou 18 pode ser ligado ao anticorpo 38C2 pelo seguinte procedimento: Um mL de anticorpo 38C2 em solução salina tamponada com fosfato (10 mg/mL) é adicionado a 12 μ L de uma solução stock a 10 mg/mL de agente direccionado AA e a mistura resultante mantida a temperatura ambiente durante 2 horas antes da utilização.

EXEMPLO 26: Síntese de:



é proporcionado na FIGURA 27. Enquanto este EXEMPLO utiliza o composto do EXEMPLO 12, poderia também utilizar suficientemente os compostos do EXEMPLO 13.

EXEMPLO 27:

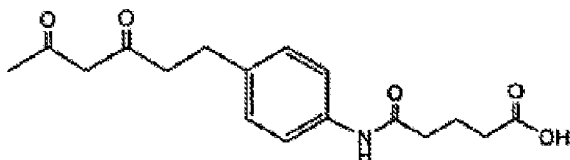
C. Rader, et al., J. Mol. Biol. 332:889-899 (2003) detalha um método de fabrico de h38c2. O seguinte detalha os resultados, materiais e métodos nesta referência.

A humanização do gene DPK-9 VK Humano e do gene JK4 JK humano foi utilizada como *frameworks* para a humanização do domínio variável de cadeia leve capa, e gene DP-47 VH humano e gene Jh4 Jh humano são utilizados como *frameworks* para a humanização da domínio de variável de cadeia pesada de m38C2. Todos os resíduos de região de determinação de complementaridade (CDR) como foram definidos por Kabat et al., bem como resíduos *framework* definidos em ambos a cadeia leve e o domínio de variável de cadeia pesada, foram enxertados de m38C2 nas *frameworks* humanas. A selecção de resíduos *framework* enxertados pode ser baseada na estrutura cristalina de mAb 33F12 Fab de ratinho (PDB 1AXT). mAb 33F12 Fab compartilha uma homologia de sequência de 92% com m38c2 nos domínios variáveis e comprimentos de CDR idênticos. Além disso, ambos 33F12 e m38C2 têm actividade catalítica similar. Os resíduos *framework* consistiram em cinco resíduos na cadeia leve e sete resíduos na cadeia pesada (Figura 7A) e abrangem os resíduos que são provavelmente para participar directamente ou indirectamente na actividade catalítica de m38C2. Estes incluem a lisina reactiva de m38C2, Lys^{H93}, que é posicionada na região *framework* 3 (FR3) da cadeia pesada. Seis resíduos, Ser^{H35}, Val^{H37}, Trp^{H47}, Trp^{H103}, e Phe^{L98}, que são conservados entre mAbs 33F12 e 38C2 de ratinho, estão

dentro de um raio de 5-Å do grupo amino ϵ de Lys^{H93}. Estes resíduos foram também conservados na humanização. Lys^{H93} está situado no fundo de locais de ligação a substrato altamente hidrofóbicos de mAbs 33F12 e 38C2 de ratinho. Além de resíduos de CDR, um número de resíduos *framework* está situado neste bolso. Entre estes, Leu^{L37}, Gln^{L42}, Ser^{L43}, Val^{L85}, Phe^{L87}, Val^{H5}, Ser^{H40}, Glu^{H42}, Gly^{H88}, Ile^{H89}, e Thr^{H94} foram enxertados na *framework* humana.

A expressão por fusão dos domínios variáveis humanizados a domínios constantes humanos C_K e C_{H1}, h38C2 foi gerado inicialmente como Fab expresso em *E. coli*. A seguir, h38c2 IgG foi formada de h38c2 Fab utilizando o vector PIGG engenheirado para expressão de IgG1 humana em células de mamíferos. Os sobrenadantes de células 293T humanas transientemente transfectadas foram submetidos a cromatografia por afinidade em proteína A recombinante, produzindo aproximadamente 1 mg/L h38C2 IgG1. A pureza foi estabelecida por SDS-PAGE seguido por coloração com Coomassie blue.

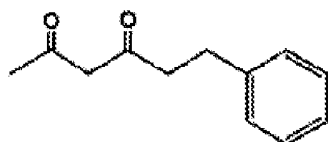
Compostos β -Dicetona-



1



2



3

A enaminona formada pela adição covalente de uma β -dicetona com m38c2 tem uma absorvância de UV característica em $\lambda_{\text{max}} = 318 \text{ nm}$. Como m38C2 IgG, h38C2 IgG mostrou a absorvância de enaminona característica após incubação com β -dicetona. Como um controle negativo, gp120 mAb b12anti-HIV-1 recombinante humano com o mesmo IgG1 isotipo que h38C2, mas sem lisina reactiva, não revelou absorvância de enaminona após incubação com β -dicetona 2. Para uma comparação quantitativa da ligação de β -dicetonas a m38C2 e h38C2, os autores utilizaram um ELISA de competição. Os anticorpos foram incubados com concentrações crescentes de β -dicetonas 2 e 3 e ensaiados contra β -dicetona 1 conjugada com BSA imobilizada. As constantes de dissociação de equilíbrio aparente foram $38 \mu\text{M}$ (m38C2) e $7,6 \mu\text{M}$ (h38C2) para β -dicetona 2 e $0,43 \mu\text{M}$ (m38C2) e $1,0 \mu\text{M}$ (h38C2) para β -dicetona 3, que revela propriedades de ligação a β -dicetona similares para ratinho e anticorpo humanizado (Fig. 6).

Modelagem molecular- Um modelo molecular de h38C2 Fab foi construído por meio de modelagem por homologia utilizando a estrutura cristalina de um anticorpo relacionado contra aldolase, 33F12 Fab de ratinho (Protein Data Bank ID: 1AXT), como um padrão. A estrutura cristalina de 33F12 Fab de ratinho foi anteriormente determinada numa resolução de $2,15 \text{ \AA}$.⁴ Alinhamento de sequências de aminoácidos 33F12 e 38C2 de ratinho utilizando o módulo HOMOLOGY dentro do software INSIGHT II (Accelrys) confirmou que ambas sequências são altamente homólogas. Diferem uma da outra por 19 dos 226 aminoácidos nos dois domínios variáveis, e suas CDRs compartilham os mesmos comprimentos. Além da alta homologia de sequência, ambas estruturas exibiram similaridade estrutural considerável, como foi observado por uma estrutura cristalina de resolução baixa de 38C2. Os resíduos no modelo foram mutados para conformar-se à sequência de aminoácidos de h38C2 e as

cadeias laterais foram colocadas com base em rotâmeros padrão. Este modelo foi então minimizado com o módulo DISCOVER em INSIGHT II utilizando 100 etapas cada de minimização "steepest descent" seguido por minimização em gradiente conjugado.

Construção de h38C2 Fab - As sequências dos domínios de cadeia leve e pesada variável de m38C2 (SEQ ID NOs:15 e 16, respectivamente) bem como as sequências de sequências linha germinal humanas DPK-9 (SEQ ID NO:17), JK4 (SEQ ID NO:18), DP-47 (SEQ ID NO:19), e JH4 (SEQ ID NOs:20,187 e 188) (V BASE; <http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>) foram utilizadas para projectar oligonucleótidos de sobreposição para a montagem sintética de V_K e V_H humanizados, respectivamente. Os locais de N-glicosilação com a sequência NXS/T bem como locais de restrição internos HindIII, XbaI, SacI, ApaI, e SfiI foram evitados. PCR foi levado a cabo utilizando o Sistema PCR Expand High Fidelity (Roche Molecular Systems). Os oligonucleótidos V_K humanizadas foram: sentido no flanco L (Rader, C., Ritter, G., Nathan, S., Elia, M., Gout, I., Junbluth, A.A., J. Biol. Chem. 275: 13668-13676 (2000)) (sentido 5'-GAGGAGGAGGAGGAGGGCCAGGCG- GCCGAGCTCCAGATGACCCAGTCTCTCCA-3' SEQ ID NO:179); h38C2L1 (sentido; 5'-GAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGCGTCACCATCACTTG-3') (SEQ ID NO:1); h38C2L2 (anti-sense; 5'-ATTGAGATATGGGCTGCCATAAGTGTGCAGGAGGCTCTGACTGGAGCGGCAAGTGATGGTGACGCGGTC- 3') (SEQ ID NO:2); h38C2L3 (sentido; 5'-TATGGCAGCCCATATCTGAATTGGTATCTCCAGAAACCAGGCCAGTCTCCTAAGCTCCTGATCTAT-3) (SEQ ID - NO:3); h38C2L4 (anti-sense; 5'-CTGAAACGTGATGGGACACCACTGAAAC-GATTGGACACTTTATAGATCAGGAGCTTAGGAGACTG-3') (SEQ ID NO:4); h38C2L5 (sentido; 5'-AGTGGTG-TCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGTTCTGGCACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACC TGAAGAT- TTTGCAGTG-3') (SEQ ID NO:5); h38C2L6 (anti-sense; 5'-GATCTCCACCTTGGTCCCTCCGCCGAAAG-

TATAAGGGAGGTGGGTGCCCTGACTACAGAAGTACACTGCAAAA
TCTTCAGGTTGCAG-3' (SEQ ID NO:6); flanco anti- sentido L (C. Rader *et al.*, J. Biol. Chem. 275:13668-13676 (2000)) (anti-sense 5'-GACAGATGGTGCAGCCACAGT- TCGTTTGATCTCCACCTTGGTCCCTCC-3' SEQ ID NO:180). Os oligonucleótidos V_H humanizados foram: sentido do flanco H (C. Rader *et al.*, J. Biol. Chem. 275:13668-13676 (2000)) (sentido 5'-GCTGCCCCAACCAGCCATGGCCGAGGTGCAGCT- GGTGGAGTCTGGGGGA-3' SEQ ID NO:181); h38C2H1 (sentido; 5'-GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGTG-GCTTGGTACAGCCTGGCGGTTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCT CTGGCT-3') (SEQ ID NO:7). h38C2H2 (anti- sentido; 5'-CTCCAGGCCCTTCTCTGGAGACTGGCGGACCCAGCTCATCCAATAGTTGCTAAAGGTGAAGCCAGAG- GCTGCA CAGGAGAG-3') (SEQ ID NO:8); h38C2H3 (sentido; 5'-TCTCCAGAGAAGGGCCTGGAGTGGGT-CTCAGAGATTTCGTCTGCGCAGTGACAACTACGCCACGCACTATGCAG AGTCTGTC-3') (SEQ ID NO:9); h38C2H4 (anti-sense; 5'-CAGATACAGCGTGTTCTTGGAAATTGTCACGGGAGATGGTGAAGCGGCCCTTGACAGACTCTGCAT- AGTGCCTG -3') (SEQ ID NO:10); h38C2H5 (sentido; 5'-CAATTCCAAGAACACGCGTATCTGCAAATGAACAG-CCTGCGCGCCGAGGACACGGGCATTTATTACTGTAAA ACG-3') (SEQ ID NO:11); h38C2H6 (anti-sense; 5'-TGAGGAGACGGTGACCAGGGTGGCCCTGGCCCCAGTAGCTGAAACTGTAGAAGTACGTTTACAGTAATAAAT GCCCGTG-3' (SEQ ID NO:12); flanco H anti-sense (C. Rader *et al.*, J. Biol. Chem. 275:13668-13676 (2000)) (anti-sense 5'-GACCGATGGGCCCTTGGTGGAGGCTGAGGAGACGGTGACCAGGGTGCC-3' SEQ ID NO: 182). Em seguida à montagem, V_K e V_H humanizados foram fusionados aos C_K e C_{H1} humanos, respectivamente, e o fragmento resultante de cadeia leve e cadeia pesada foi fusionado e clonado por *Sfil* em vector de fagomídeo pComb3X como foi descrito (C. Rader *et al.*, J. Biol. Chem. 275:13668-13676 (2000); C.F. Barbas 3rd *et al.*, Phage Display: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y. (2001)). Para

enriquecer os clones com a correcta sequência h38C2, Fab foi visualizado em fago e seleccionado por um ciclo de duração contra a β -dicetona 1 imobilizada (JW) conjugada a BSA. O Fab solúvel foi produzido a partir de clones únicos e testado para a ligação a JW-BSA imobilizado por ELISA utilizando anticorpos policlonais F(ab')₂ anti-humano de burro conjugados a peroxidase de rábano silvestre (Jackson ImunoResearch Laboratories) como anticorpo secundário. AS sequências que codificam cadeia leve e cadeia pesada de clones positivos foram analisadas por sequenciação de ADN utilizando os iniciadores OMPSEQ (5'-AAGACAGCTATCGCGATTGCAG-3' SEQ ID NO:183) e PELSEQ (5'-CTATTGCCTACG- GCAGCCGCTG-3' SEQ ID NO:184) (C.F. Barbas 3rd et al., Phage Display: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y., (2001)), respectivamente, para confirmar as sequências V_K e V_H montadas de h38C2.

*Construção, produção, e purificação de h38C2 *IgGI* - O vector PIGG recentemente descrito (C. Rader et al, FASEB J., 16:2000-2002 (2002)) foi utilizado para expressão em mamíferos de h38C2 IgG1. O vector de expressão de mamíferos PIGG-h38c2 é ilustrado na Figura 23. O vector 9kb compreende os cassetes de expressão de cadeia pesada γ 1 e cadeia leve κ guiados por uma construção de promotor bidireccional CM. Utilizando iniciadores PIGG-h38C2H (sentido; 5'-GAGGAGGAGGAGGAGGACTCACTCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTG-3') (SEQ ID NO:13) e GBACK (5'- GCCCCCTTATTAGCGTTTGCCATC-3' SEQ ID NO:185) (C.F. Barbas 3rd et al, Phage Display: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y. (2001)), a sequência codificante VH de h38C2 Fab em vector de fagomídeo pComb3X foi amplificada, digerida com SacI e ApaI, e clonada no vector PIGG apropriadamente digerido. Utilizando iniciadores PIGG-h38C2L (sentido: 5'-GAGGAGGAGGAGGAGAAGCTTGTGCTCTGGATCTCTGGTGCCTACG-

GGGAGCTCCAGATGACCCAGTCTCC-3') (SEQ ID NO:14) e LEADB (5'-GCCATGGCTGGTTGGGCAGC-3' SEQ ID NO:186) ((C.F. Barbas 3rd et al, Phage Display: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y. (2001)) a sequência codificante de cadeia leve de h38C2 Fab em vector de fagomídeo pComb3X foi amplificada, digerida com HindIII e XbaI, e clonada no vector PIGG apropriadamente digerido que já continha a cadeia pesada de h38C2. As construções de vector PIGG intermediária e final foram amplificadas em E. coli estirpe SURE (Stratagene) e preparadas com o Plasmídeo Maxi Kit de QIAGEN. h38C2 IgG1 foram produzidas a partir da construção de vector PIGG preparada final por transfecção transiente de células 293T humanas utilizando Lipofectamina 2000 (Invitrogen). As células transfectadas foram mantidas em GIBCO 10% ultra-baixo IgG (<0,1%) FCS (Invitrogen) em RPMI 1640 (Hyclone) durante 2 semanas. Durante este tempo, o meio foi colhido e substituído três vezes. O meio colhido foi submetido a cromatografia por afinidade numa coluna de Proteína A recombinante HiTrap (Amersham Biosciences). Esta etapa de purificação produziu 2,45 mg de h38C2 IgG1 a partir de 2.300 mL de meio colhido como foi determinado pela medição da densidade óptica a 280 nm utilizando um BioFotómetro Eppendorf. A seguir dialise contra PBS num cassete de dialise Slide-A-Lyzer 10K (Pierce), o anticorpo foi concentrado até 760 µg/mL utilizando um Dispositivo de Filtro de Centrífuga Ultrafree-15 (UFV2BTK40; Millipore), e esterilizado por filtração através de um Filtro de Seringa de 0,2-µm Acrodisc 13MM S-200 (Pall). O rendimento final foi 2,13 mg (87%). h38C2 IgG1 purificada foi confirmada por SDS-PAGE não redutora seguido por coloração com Coomassie Blue.

Formação de enaminona - Anticorpo (h38C2 IgG1 ou b12 IgG1) foi adicionada a β-dicetona 2 a uma concentração final de 25 µM de local de ligação a anticorpo e 125 µM β-dicetona. Esta mistura foi incubada a temperatura ambiente

durante 10 minutos antes de um espectro de UV foi adquirido num leitor de placas SpectraMax Plus 384 UV (Molecular Devices) utilizando software SOFTmax Pro (versão 3.1.2).

Ensaio de ligação - A não ser que indicado de outra maneira, todas as soluções foram solução salina tamponada com fosfato (pH 7,4). Uma solução 2 x de β -dicetona 2 ou 3 (50 μ L) foi adicionada a 50 μ L do anticorpo (h38C2 ou m38C2) e permitida que se incube a 37°C durante 1 h. As soluções foram misturadas por meio de pipetação. As concentrações finais de anticorpo foram 0,4 a 8 nM de local de ligação a anticorpo, e concentrações finais de β -dicetonas 2 e 3 foram 10^{-9} a 10^{-2} M e 10^{-10} a 10^{-4} M, respectivamente. Cada poço de uma placa de 96 poços Costar 3690 (Corning) foi revestido com 100 ng do conjugado de BSA β -dicetona 1 em TBS. Os poços foram então bloqueados com 3% (p/v) BSA em TBS. Então, 50 μ L do anticorpo/ β -dicetona mistura foi adicionada, seguido por 50 μ L de uma diluição 1:1.000 de anticorpos policlonais anti-humano de Fc IgG de cabra (Pierce) ou anticorpos policlonais anti-ratinho Fc IgG de coelho (Jackson ImmunoResearch Laboratories) conjugadas a peroxidase de rábano silvestre. Isto foi seguido por 50 μ L de solução de substrato ABTS. Entre cada adição, a placa foi coberta, incubada a 37°C durante 1 h, e então lavada cinco vezes com H₂O desionizada. A absorvância a 405 nm foi monitorizada como foi descrito anteriormente até a reacção com nenhuma β -dicetona tenha alcançado um valor apropriado ($0,5 < A_{405} < 1,0$). Para cada poço, a inibição fraccionada do sinal de ELISA (v_i) foi calculado utilizando a equação i:

$$v_i = (A_0 - A_i) / (A_0) \quad (i)$$

onde A_0 é a absorvância de ELISA obtida na ausência de β -dicetona e A_i é a absorvância obtida na presença de β -dicetona. Para proteínas de ligação monovalentes, a fracção de anticorpo ligada a β -dicetona solúvel (f) é igual a v_i . No entanto, o anticorpo IgG é bivalente, e o sinal de ELISA

é inibido somente pela presença de anticorpo duplamente ligado e não por ligação monovalente. Portanto, a correcção de Stevens para um anticorpo bivalente foi utilizada:

$$f_i = (v_i)^{1/2} \quad (\text{ii})$$

A seguinte relação foi utilizada para determinar a constante de dissociação de equilíbrio aparente (modificado de [ref. 37]):

$$f_i = f_{\min} + (f_{\max} - f_{\min})(1 + K_D/a_0)^{-1} \quad (\text{iii})$$

onde a_0 corresponde à concentração de β -dicetona total, K_D é a constante de dissociação de equilíbrio, e $f_{\min}$ e $f_{\max}$ representam the valores determinados experimentalmente quando os locais de ligação de anticorpo não estão ocupados ou são saturados, respectivamente. Porque esta equação é somente válida quando os valores de K_D são pelo menos 10 x mais altos que a concentração de anticorpo, verificou-se que os valores de K_D determinados a partir da equação iii cumprem com este critério. Os dados foram ajustados utilizando um procedimento de ajuste de mínimos quadrados não linear de KaleidaGraph (versão 3.0.5, Abelbeck software) com K_D , $f_{\min}$, e $f_{\max}$ como os parâmetros ajustáveis e normalizados utilizando a equação iv:

$$f_{\text{norm}} = (f_i - f_{\min}) / (f_{\max} - f_{\min}) \quad (\text{iv})$$

EXEMPLO 28:

A capacidade dos compostos de ligação a Ang-2 para interagir com Ang-2 foi medida pela competição com Tie-2.

Para ELISA competitivo, proteína angiopoietina-2 humana e Tie-2-Fc (R&D Sistemas) foram reconstituídos sem proteína veículo. Tie-2 anti-humano de ratinho (pharmlingen) foi utilizado como o anticorpo primário e IgG1-HRP anti-ratinho de cabra (Pierce) foi utilizado como o anticorpo secundário. O substrato TMB de Pierce foi utilizado.

As placas de meio-poço de alta ligação foram revestidas com Ang-2 (100 ng/poço) em 50 μ l de PBS e

incubadas a 4°C durante a noite. As placas foram lavadas três vezes com tampão de lavagem (0,1% de Tween 20, PBS, pH 7,4) e bloqueadas com Superblock (Scytel:), 100 µl/poço a temperatura ambiente ("TA") durante 1 hora. Após retirar a solução de bloqueio, 50 µl de um composto de péptido de ligação a Ang-2 (1 µM e 5x diluição seriada) na presença de 0,25 nM de hTie-2-Fc utilizando Superblock como diluente foram adicionados e incubados a TA durante 2 horas. As placas foram lavadas 3 vezes com tampão de lavagem. Então, 50 µl de 0,1 µg/ml de Tie-2 anti-humano de ratinho diluídos em Superblock adicionados e incubados a TA durante 1 hora. Em seguida à incubação, 50 µl de diluição 1: 5.000 de IgG-HRP anti-ratinho de cabra em Superblock foram então adicionados e incubados a TA durante uma hora. Após lavar 3 vezes, 50 µl (25 µl TMB + 25 µl H₂O₂) foram adicionados, e incubados durante 3-5 minutos. O desenvolvimento de cor foi monitorizado e interrompido com 25 µl de 2 M H₂SO₄. OD450 nm com um comprimento de onda de correcção de 540 nm foi medido. Os valores de IC₅₀ (50% de inibição de ligação a Ang-2-Tie-2) foram calculados utilizando função de ajuste de curva dose-resposta Sigmóide não linear no software Prism 4 (GraphPad).

Para ELISA de competição reversa, Tie-2-Fe humano, proteína angiopoietina-2, anticorpo anti-humano Ang-2 biotinilado, e HRP estreptavidina (R&D Systems) e TMB substrato de Pierce foram utilizados.

As placas de meio-poço de alta ligação foram revestidas com Tie-2-fe (50 ng/poço) em 50 µl PBS e incubadas a 4°C durante a noite. As placas foram lavadas três vezes com tampão de lavagem (0,1% Tween 20, PBS, pH 7,4) e bloqueadas com Superblock, 150 µl/poço a TA durante 1 hora. As placas foram lavadas três vezes. Em seguida à lavagem, 50 µl de um composto de péptido de ligação a Ang-2 (50 nM. 5x diluição seriada) na presença de 50 ng/ml (0,83 nM) Ang-2 em Superblock foram adicionados e incubados a TA

durante 1 hora. As placas foram lavadas 3 vezes, 50 μ l de 1 μ g/ml de anticorpo de detecção anti-Ang-2 biotinilado em Superblock foram adicionados e incubados a TA durante 2 horas. As placas foram lavadas 3 vezes, e 50 μ l de estreptavidina HRP (1:200 diluição em Superblock) foram adicionados a TA durante 20 minutos. As placas foram lavadas 3 vezes, e 50 μ l solução de substrato (25 μ l TMB + 25 μ l H_2O_2) foram adicionados e incubados durante 20-30 minutos. O desenvolvimento de cor foi interrompido com 25 μ l de 2 M H_2SO_4 . OD450 nm com um comprimento de onda de correcção de 540 nm foi medido. Os valores de IC50 (50% de inibição de ligação a Ang-2-Tie-2) foram calculados utilizando função de ajuste de curva dose-resposta Sigmóide não linear no software Prism 4.

Os valores de IC50 para os compostos de péptido de ligação a Ang-2 exemplares como foram determinados por ELISA competitivo são apresentados no Quadro 7. Os valores de IC50 são proporcionados para o péptido de alvejamento mais *linker* (como é mostrado na Figura 3, ou na Figura 2 para os compostos 24 e 25) (T) e o péptido de alvejamento ligado a um anticorpo (P) via o *linker* da Figura 3. A não ser que de outra maneira especificado no Quadro 7, os compostos de SEQ ID NOs: 21-23 são péptidos de ligação a Ang-2 em separado, não conjugados a um *linker* ou *linker*-anticorpo; os compostos de SEQ ID NOs:65 e 66 são péptidos de ligação a Ang-2 conjugados a um *linker*-anticorpo, onde o *linker* é 4P ("4" PEG) e tem a estrutura do *linker* mostrado na Figura 2; e os compostos 26-63 são péptidos de ligação a Ang-2 conjugados a um *linker*-anticorpo, onde o *linker* é OP ("O" PEG) e tem a estrutura do *linker* mostrado na Figura 3. Os compostos 24-63 foram conjugados ao anticorpo contra aldolase humanizado h38c2 e as estruturas de *linker* mostradas na Figura 2 (4P) e a Figura 3 (OP) ao obter os dados mostrados a seguir, excepto onde de outra maneira indicado. Todos os compostos da invenção mostrados nos

Quadros foram tampados com um grupo acilo na terminação N e um grupo amino na terminação C, excepto onde de outra maneira indicado (por exemplo, compostos 26, 49, 50, 51 e 52).

No Quadro 7, as sequências de aminoácidos de compostos de péptido são mostrados com a posição de *linker* OP ou 4P indicada entre parênteses em seguida ao resíduo de aminoácido interno a que o *linker* é unido. Para o composto da SEQ ID NO: 67, o *linker* N-terminal "OP" é indicado no começo da sequência de péptido.

Por exemplo, o composto 24 no Quadro 7 tem a seguinte sequência: QAcKY QPL DEL DK(4P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:65). Neste exemplo, o segundo resíduo de aminoácido é épsilon acil lisina, seguido por tirosina, e a posição de ligação (neste caso um *linker* 4P) é o resíduo de lisina 11, seguido por treonina. Também, o composto 52 tem a seguinte sequência: (Amido 2-PEG)QAcKY QPL DEL DK(OP)T LYD QFMLQQ G (SEQ ID NO:93). Neste caso, o resíduo de glutamina N-terminal é tampado por um amido-2-PEG grupo, o segundo resíduo de aminoácido é épsilon acil lisina, e o *linker* OP é unido ao resíduo de lisina 11.

Os Quadros 7 e 8 também mostram semivida ($T\%$) e semivida de "rastreio" (resultados entre parênteses): isto é essencialmente um método alternativo de determinação de $T\%$, com base num período de teste mais curto. Para "Rastrear" $T\%$, compostos de teste foram administrados intravenosamente em ratinhos Swiss Webster macho. As amostras de sangue foram tomadas de 4 ratinhos por ponto de tempo via sangramento retroorbital do seio nasal nos seguintes pontos de tempo: 0,08, 5, e 32 horas. O nível de sangue de compostos de teste foram determinados por ELISA. Os dados foram relatados como a percentagem de compostos de teste a 32 horas versus 5 min. $T\%$ normal foi calculada de uma maneira similar, após passar por análise de dados adicional utilizando WinNonlin versão 4.1 (Pharsight

Corporação). Os dados foram ajustados a um modelo com base na forma da curva (isto é, um declínio bi-exponencial será ajustado a um modelo de dois compartimentos, etc.) Os critérios para o melhor ajuste (isto é, mais baixo %CV) foram baseados em mínimos quadrados re-pesados iterativos.

QUADRO 7

Composto Sequência		Ang_2	Ang	T $\frac{1}{2}$
		T	-2 P	(Sc)
		IC50	IC50	horas
		nM	nM	
21*	QKY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:21)	25,81		
22*	Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO: 22)	41,9		
23*	QNY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:23)	27,83		
24*	Q(AcK)Y QPL DEL DK(4P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:65)	206,7	17,4	104 (27)
25*	QNY QPL DEL DK(4P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:66)	300,3	40,456	
26*	(0P)QKY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO: 67)	32,3	58,77	(7)
27*	QKY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO: 68)	29	55,876	117 (32)
28*	QNY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:69)	175	28,63	100 (57)
29*	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:70)	83,3	13,195	77 (33)
30*	Q(AcK)Y QPL DEK(0P) D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:71)	279	65,4	(17)
31*	Q(AcK)Y QPL DEL DET K(0P)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:72)	>5K	>1000	
32*	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T K(0P)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:73)	>5K	>1000	

(continuação)

Composto	Sequência	Ang-2	Ang	T½
		T	-2 P	(Sc)
		IC50	IC50	horas
		nM	nM	
33*	Q(AcK)Y QPL DEK(0P) DET LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:74)	369,6	88,81	
34*	Q(AcK)Y QD(HP)L DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:75)	224,5	19,75	(31)
35*	Q(AcK)Y Q(HP)L DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:76)	121	16,68	
36*	Q(AcK)YQPL DEL DK(0P)T IYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:77)	2410.	152,9	
37*	Q(AcK)Y QPL DEI DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:78)	1273	80,05	
38*	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T(HChA)Y QFM LQQ G (SEQ ID NO:79)	>5K	702,6	
39*	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T(HF)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:80)	4894	258,1	
40*	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T(ThA)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:81)	>5K	357,8	
41*	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T(Nva)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:82)	1339	23,32	(36)
42*	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T(HL)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:83)	1342	38,15	(42)
43	Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:84)	240	14,515	110 (38)
44*	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T LFD QFM LQQ G (SEQ ID NO:85)	36,9	11,68	58(31)
45*	Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DK(0P)T L(NO2F)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:86)	24,7	12,7	68 (30)
46*	Q(AeK)Y QHPL DEtA DK(0P)T L(BPA)D	82,7	25,21	(32)

(continuação)

Composto	Sequência	Ang-2	Ang	T½
		T	-2 P	(Sc)
		IC50	IC50	horas
		nM	nM	
	QFM LQQ G (SEQ ID NO:87)			
47*	Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DK(OP)T	43,3	20,65	(47)
	L(CO2H)FD QFM LQQ G (SEQ ID NO:88)			
48*	Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(OP)T L(NO2F)D	82,4	15,75	64 (35)
	QFM LQQ G (SEQ ID NO:89)			
49*	(DCB)Q(AcK)Y QPL DEL DK(OP)T LYD	28,4	12,45	(24)
	QFMLQQ G (SEQ ID NO:90)			
50*	(DFB)Q(AcK)Y QPL DEL DK(OP)T LYD	33	13,56	(23)
	QFMLQQ G (SEQ ID NO:91)			
51*	(PyC)Q(AcK)Y QPL DEL DK(OP)T LYD	14,3	19,38	(18)
	QFMLQQ G (SEQ ID NO:92)			
52*	(Amido 2-PEG)Q(AcK)Y QPL DEL DK(OP)T	133,8	18,14	(31)
	LYDQFMLQQ G (SEQ ID NO:93)			
53*	Q(CIBnCarbamato)KY QPL DEL DK(OP)T	146,9		
	LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:94)			
54*	Q(AcK)Y QPL DEL D(Dab)(OP)T LYD QFM	291,7	22	
	LQQ G (SEQ ID NO:95)			
55*	Q(AcK)Y QPL DEL D(Dap)(OP)T LYD QFM	598	34,54	
	LQQ G (SEQ ID NO:96)			
56*	QNY QPL DEL DK(OP)T L(BPA)D QFM LQQ	92,2	172	(29)
	G (SEQ ID NO:97)			
57*	QNY QPL DEL DK(OP)T L(CF)D QFM LQQ G	110	153	(11)
	(SEQ ID NO:98)			
58*	QNY QPL DEL DK(OP)T LYD QFM LQQ G	36,9	12,9	(24)
	(SEQ ID NO:99)			
59*	QRY QPL DEL DK(OP)T LYD QFM LQQ G	176,8	16,1	
	(SEQ ID NO: 100)			

(continuação)

Composto	Sequência	Ang-2	Ang	T½
		T	-2 P	(Sc)
		IC50	IC50	horas
		nM	nM	
60*	QHY QPL DEL DK(OP)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:101)	214	14,4	
61*	Q(Nick)Y QPL DEL DK(OP)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO: 102)	83,9		
62*	Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(OP)T L(CF)D QFM LQQ G (SEQ ID NO: 103)	499	41,3	
63*	Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(OP)T LFD QFM LQQ G (SEQ ID NO:104)			

* estes compostos são colocados em lista para propósitos ilustrativos somente

Os valores de IC50 para compostos de péptido de ligação a Ang-2 exemplares como foram determinados por ELISA competitivo reverso são apresentados no Quadro 8. Os valores de IC50 são proporcionados para o péptido de alvejamento mais *linker* (como é mostrado na Figura 3) e o péptido de alvejamento ligado a um anticorpo (P) via o *linker* da Figura 3, a não ser que de outra maneira especificado. No Quadro 8, os compostos são conjugados ao anticorpo contra aldolase humanizado h38c2 e as estruturas de *linker* mostradas na Figura 3 (OP).

QUADRO 8

Composto Nº	Sequência	Ang-2 P IC50 nM	Ang-2 T½ Horas
21*	QKY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:21)	36,39	
22*	Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:22)	14,41	

(continuação)

Composto Nº	Sequência	Ang-2 P IC50 nM	Ang-2 T½ Horas
27*	QKY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:68)	0,59	
28*	QNY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:69)	0,15	
29*	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:70)	0,41	
30*	Q(AcK)Y QPL DEK(0P) D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:71)	1,27	72
32*	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T K(0P)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:73)	>100	
43	Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:84)	0,92	
44*	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T LFD QFM LQQ G (SEQ ID NO:85)	0,41	
48*	Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T L(NO2F)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:89)	0,33	
54*	Q(AcK)Y QPL DEL D(Dab) (0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:95)	0,09	
55*	Q(AcK)Y QPL DEL D(Dap) (0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:96)	1,61	
64*	K(OP) (AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO: 105)	1,92	24
65*	QK(OP)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:106)	0,31	12
66*	Q(AcK)K(OP) QPL DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO: 107)	0,23	17
67*	Q(AcK)Y K(OP)PL DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:108)	N.I.	
68*	Q(AcK)Y QK(OP)L DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:109)	44,21	
69*	Q(AcK)Y QPK(OP) DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:110)	N.I.	

(continuação)

Composto Nº	Sequência	Ang-2 P IC50 nM	Ang-2 T½ Horas
	NO:110)		
70*	Q(AcK)Y QPL K(OP)EL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:111)	N.I.	
71*	Q(AcK)Y QPL DK(OP)L D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:112)	0,288	35
72*	Q(AcK)Y QPL DEL K(OP)(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:113)	N.I	
73*	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)K(OP) LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:114)	0,11	56
74*	Q(AcK)YQPL DEL D(AcK)T LK(OP)D QFM LQQ G (SEQ ID NO: 115)	32,82	
75*	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYK(OP) QFM LQQ G (SEQ ID NO:116)	0,19	65
76*	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD K(OP)FM LQQ G (SEQ ID NO:117)	0,27	94
77*	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QK(OP)M LQQ G (SEQ ID NO:118)	19,53	
78*	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFK(OP) LQQ G (SEQ ID NO:119)	0,74	72
79*	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFM K(OP)QQ G (SEQ ID NO: 120)	0,077	65
80*	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFM LK(OP)Q G (SEQ ID NO:121)	0,11	35
81*	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFM LQK(OP) G (SEQ ID NO:122)	0,27	27
82*	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ K(OP) (SEQ ID NO:123)	021	20

ESTUDO DE TRUNCAMENTO

Ang-2 humano recombinante foi revestido em placas de microtitulação a 0,5 µg/mL em 100 µL, durante a noite a 2-8°C. As placas foram lavadas entre todas as etapas e todas as incubações subsequentes ocorreram a temperatura ambiente. As placas foram bloqueadas com 250 µL por poço de SuperBlock durante 1-3 horas. Os compostos de teste foram pré-misturados com composto 43 ligado a *linker* (como é mostrado na Figura 3) e h38c2 a 10 ng/mL. As misturas de péptido em 100 µL foram então adicionadas nas concentrações finais em lista, as placas foram vedadas, e incubadas durante 1-2 horas. O composto 43 ligado foi detectado com 100 µL de uma diluição 120.000 de reagente anti-humano IgG marcado com HRP durante 1-2 horas. Finalmente, 100 µL de substrato TMB foram adicionados durante 10 minutos e a reacção interrompida com 100 µL de 2NH₂SO₄ solução de paragem. A placa foi então lida a 450 nm com correcção a 650 nm (valores de IC₅₀ mostrados no Quadro 9).

QUADRO 9

Composto Nº	Sequência	Ang-2 T IC ₅₀ nM
43 (a)	ac-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(OP)T LYD QFM LQQ G-am (SEQ ID NO:191)	139
83*	ac-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(OP)T LYD QFM LQQ-am (SEQ ID NO:124)	111
84*	ac-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(OP)T LYD QFM LQ-am (SEQ ID NO:125)	190
85*	ac-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(OP)T LYD QFM L-am (SEQ ID NO: 126)	444
86*	ac-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(OP)T LYD QFM-am (SEQ ID NO:127)	847

(continuação)

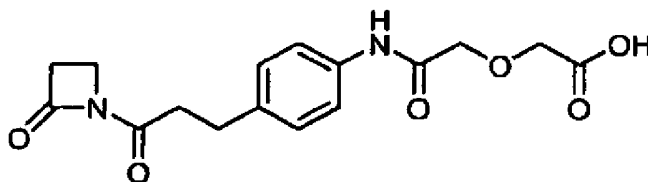
Composto N°	Sequência	Ang-2 T IC50 nM
87*	ac-(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(OP)T LYD QFM LQQ G-am (SEQ ID NO: 128)	>4000
88*	ac- Y QPL DE(AcK) DK(OP)T LYD QFM LQQ G-am (SEQ ID NO:129)	>4000
89*	ac- QPL DE(AcK) DK(OP)T LYD QFM LQQ G-am (SEQ ID NO:130)	>4000
90*	ac- PL DE(AcK) DK(OP)T LYD QFM LQQ G-am (SEQ ID NO:131)	>4000

ESTUDOS DE XENOENXERTO

As células Colo205 foram cultivadas com 10% de meio FBS RPMI e 3×10^6 células em 0,1 ml de solução de sal equilibrada de Hank (HBSS) foram injectadas subcutaneamente no flanco direito superior de ratinhos nude. Após 7-9 dias, os animais foram aleatorizados em número apropriado de grupos com tamanho tumoral médio de 200-300 mm³. Os ratinhos foram então tratados com a quantidade necessária de compostos da invenção e os volumes tumorais foram medidos duas vezes na semana. Os animais foram sacrificados quando o seu volume tumoral médio alcançou 2000 mm³. Após o sacrifício, os tumores foram pesados e preservados para estudos histológicos posteriores. A eficácia de tratamento foi avaliada pela medição da diferença nos volumes tumoral de grupos tratado versus controlo. Os resultados são relatados como % T/C, onde % T/C foi calculado como: % T/C = $(V_t - V_0) / (C_t - C_0) \times 100$, onde, V_0 e V_t foram os volumes tumorais médios de grupos tratados no começo e no final do grupo. C_0 e C_t foram os volumes tumorais médios do grupo controlo no começo e no final do grupo (Quadro 10).

QUADRO 10:

Composto	Sequência	%TC	%TC	%TC
		10 mg/kg	3 mg/kg	1 mg/kg
		1x/semana	1x/semana	1x/semana
27*	QKY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:68)	52		
28*	QNY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:69)	38	34	
29*	Q(AcK)Y QPI, DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:70)	60	28	9
43	Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:84)	53	27	34
44*	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T LFD QFM LQQ G (SEQ ID NO:85)	40	22	
45*	Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DK(0P)T L(NO2F)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:86)	47		
48*	Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T L(NO2F)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:89)	45		
58*	QNY QNL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:99)	51		
92*	PL DEL DK(0P)T LYD QFM I.QQ G (SEQ ID NO: 192)	60		

EXEMPLO 29: Síntese de:

é proporcionado na FIGURA 28.

A invenção foi divulgada assim amplamente e ilustrada em referência às formas de realização representativas descritas anteriormente.

Aprecia-se que certas características da invenção, que são, para claridade, descritas no contexto de formas de realização separadas, podem também ser proporcionadas em combinação numa única forma de realização. De modo contrário, várias características da invenção que são, para brevidade, descritas no contexto de uma única forma de realização, podem também ser proporcionadas separadamente ou em qualquer sub-combinação adequada.

É especificamente contemplado que qualquer limitação discutida com respeito a uma forma de realização da invenção pode aplicar-se a qualquer outra forma de realização da invenção. Além disso, qualquer composição da invenção pode ser utilizada em qualquer método da invenção, e qualquer método da invenção pode ser utilizado para produzir ou para utilizar qualquer composição da invenção. Em particular, qualquer aspecto da invenção descrito nas reivindicações, em separado ou em combinação com uma ou mais reivindicações e/ou aspectos adicionais da descrição, é para entender-se como sendo combinável com outro aspecto da invenção exposto em outra parte na reivindicação e/ou descrição.

A utilização do termo "ou" nas reivindicações é utilizado para significar "e/ou" a não ser que indicado explicitamente para referir-se a alternativas somente ou as alternativas são mutualmente exclusivas, embora a memória descritiva suporte uma definição que se refere a somente alternativas e "e/ou."

Como é utilizado na memória descritiva, "um" ou "uma" pode significar um ou mais, a não ser que indicado claramente de outra maneira. Como são utilizados no presente documento na(s) reivindicação(ões), quando é utilizado em conjunto com a expressão "que compreendem", as palavras "um" ou "uma" pode significar um ou mais que um. Como é utilizado no presente documento "outro" pode significar pelo menos um segundo ou mais.

As palavras "compreende/compreender" e as expressões "que tem/que inclui" quando são utilizados no presente documento com referência à presente invenção são utilizados para especificar a presença de características declaradas, números inteiros, etapas ou componentes, mas não excluem a presença ou adição de uma ou mais outras características, números inteiros, etapas, componentes ou grupos dos mesmos

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<110> Bradshaw, Curt Bhat, Abhijit Lai, Jing Yu
Doppalapudi, venkata

<120> Compostos Anti-Angiogénicos

<130> 7660-102

<160> 193

<170> PatentIn versão 3.3

<210> 1

<211> 68

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar vk humanizada

<400> 1

gagctccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgcgtcacc	60
atcacttg	68

<210> 2

<211> 69

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar vk humanizada

<400> 2

attcagatat gggctgccat aagtgtgcag gaggtcttga ctggagcggc aagtgatggt	60
gacgcggtc	69

<210> 3

<211> 66

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar vk humanizada

<400> 3

tatggcagcc catatctgaa ttggtatctc cagaaaccag gccagctctc taagctcctg 60
atctat 66

<210> 4

<211> 65

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar vk humanizada

<400> 4

ctgaaacgtg atgggacacc actgaaacga ttggacactt tatagatcag gagcttagga 60
gactg 65

<210> 5

<211> 90

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar vk humanizada

<400> 5

agtgggtgtcc catcacgttt cagtggcagt ggttctggca cagatttcac tctcaccatc 60
agcagctctgc aacctgaaga ttttgcaagt 90

<210> 6
 <211> 87
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Iniciador para gerar vk humanizada
 <400> 6

gatctccacc ttggtccctc cgccgaaagt ataaggaggg tgggtgccct gactacagaa 60
gtacactgca aaatcttcag gttgcag 87

<210> 7
 <211> 79
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Iniciador para gerar VH humanizada

<400> 7
gagggtgcagc tgggtggagtc tggcggtggc ttggtacagc ctggcggttc cctgcgcctc 60
tcctgtgcag cctctggct 79

<210> 8
 <211> 81
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Iniciador para gerar VH humanizada

<400> 8
ctccaggccc ttctctggag actggcggac ccagctcatc caatagttgc taaaggtgaa 60
gccagaggct gcacaggaga g 81

<210> 9

<211> 81

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar VH humanizada

<400> 9

tctccagaga agggcctgga gtgggtctca gagattcgtc tgcgcagtga caactacgcc 60
acgcactatg cagagtctgt c 81

<210> 10

<211> 73

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar VH humanizada

<400> 10

cagatacagc gtgttcttgg aattgtcacg ggagatgggtg aagcggccct tgacagactc 60
tgcatagtgc gtg 73

<210> 11

<211> 76

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar VH humanizada

<400> 11

caattccaag aacacgctgt atctgcaaat gaacagcctg cgcgccgagg acacgggcat 60
ttattactgt aaaacg 76

<210> 12

<211> 79

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar VH humanizada

<400> 12

tgaggagacg gtgaccaggg tgccttgcc ccagtagctg aaactgtaga agtacgtttt 60
acagtaataa atgcccgtg 79

<210> 13

<211> 48

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar VH humanizada

<400> 13

gaggaggagg aggaggagct cactccgagg tgcagctggt ggagtctg 48

<210> 14

<211> 72

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar VL humanizada

<400> 14

gaggaggagg aggagaagct tgttgctctg gatctctggt gcctacgggg agctccagat 60
gaccagtcct cc 72

<210> 15

<211> 336

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 15

gacgttgtga tgaccagac tccactctcc ctgcctgtcc gtcttggaga tcaagcctcc 60
atctcttgca gatctagtca gagccttcta cacacttatg gaagccccta tttaaattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtcgccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgcttt 180
tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaggatc 240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaggtag acatcttccg 300
tacacgttcg gaggggggac caactggaa atcaaa 336

<210> 16

<211> 351

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 16

gagggtgaaac tgggtggagtc tggaggaggc ttgggtgcaac ctggagggaac catgaaactc 60
tcctgtgaaa tttctggatt aactttcaga aattattgga tgtcttgggt ccgccagtct 120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga gatctgataa ttatgcaaca 180
cattatgcgg agtctgtgaa aggggaagttc accatctcaa gagatgattc caaaagtcgt 240
ctctacctgc aaatgaacag cttagaact gaagacactg gaatttatta ctgtaaaacc 300
tatttttact ctttttcta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc t 351

<210> 17

<211> 287

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 17

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctcc 287

<210> 18

<211> 38

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 18

gctcacttc ggcgaggga ccaaggtgga gatcaaac 38

<210> 19
 <211> 296
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 19
gagggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaga 296

<210> 20
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 20
 actactttga ctactggggc caaggaaccc tggtcaccgt ctctcag 48

<210> 21
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Péptido anti-angiogénico

<400> 21
Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15
Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 22
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> MISC-FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc-feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 22

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 23

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<400> 23

Gln Asn Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 24

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc-feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 24

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 25

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<400> 25

Gln Asn Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 26

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<400> 26

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 27

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<400> 27

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15
Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 28

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<400> 28

Gln Asn Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15
Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 29

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc-feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 29

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 30

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc-feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc-feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 30

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Lys Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 31

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc-feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 31

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Thr Lys Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 100

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc-feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc-feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 32

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Lys Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 33

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 33

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Lys Asp Glu Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 34

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc-feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Deshidroprolina

<400> 34

Gln Xaa Tyr Gln xaa Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp
 Gin

1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 35

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Hidroxiprolina

<400> 35

Gln Xaa Tyr Gln Xaa Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 36

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc-feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 36

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Ile Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 37

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2) .. (2)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 37

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Ile Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 38

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Épsilon acil lisina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Homociclohexil alanina

<400> 38
Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Xaa Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 39
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Péptido anti-angiogénico

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Épsilon acil lisina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Homofenil alanina

<400> 39

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Xaa Tyr Asp Gln
 1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
 20

<210> 40

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Tiazolil alanina

<400> 40

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Xaa Tyr Asp Gln
 1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
 20

<210> 41

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Norvalina

<400> 41

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Xaa Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 42

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Homoleucina

<400> 42

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Xaa Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 43

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 43

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 44

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 44

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Phe Asp Gln
 1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
 20

<210> 45

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-Nitro fenilalanina

<400> 45

Gln Xaa Tyr Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Lys Thr Leu Xaa Asp Gln
 1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
 20

<210> 46

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2) lisina

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-Benzoil fenilalanina

<400> 46

Gln Xaa Tyr Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Lys Thr Leu xaa Asp Gln
 1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
 20

<210> 100

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-carboxi fenilalanina

<400> 47

Gln Xaa Tyr Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Lys Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 48

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-Nitro fenilalanina

<400> 48

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Lys Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 49

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anti_angiogénico péptido

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Glutamina modificada com diclorobenzoilo

<220>

<221> misc-feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 49

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 50

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1). .(1)

<223> Glutamina modificada com difluorobenzoilo

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 50

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 51

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> glutamina modificada com carboxilato de piridinilo

<220>

<221> misc_feature

<222> (2) .. (2)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 51

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Glr
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 52

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Glutamina modificada com amido-2-PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 52

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 53

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon cloro benzil carbamato lisina

<400> 53

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 54

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Ácido diaminobutírico

<400> 54

Gln Xaa Tyr Gln pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 55

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc-feature

<222> (11)..(11)

<223> Ácido diaminopropiónico

<400> 55

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 56

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-Benzoil fenilalanina

<400> 56

Gln Asn Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 57

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-carboxi fenilalanina

<400> 57

Gln Asn Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 58

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<400> 58

Gln Asn Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 59

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<400> 59

Gln Arg Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 60

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<400> 60

Gln His Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 61

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Nictinil lisina

<400> 61

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 62

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-Carboxi fenilalanina

<400> 62

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Lys Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 63

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 63

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Lys Thr Leu Phe Asp Gln
 1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
 20

<210> 64

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-Nitro fenilalanina

<400> 64

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Xaa Asp Gln
 1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
 20

<210> 65

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> lisina modificada com 4 PEG

<400> 65

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 66

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> lisina modificada com 4 PEG

<400> 66

Gln Asn Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 67

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Glutamina modificada com O PEG

<400> 67

Xaa Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 68

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 68

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 69

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 69

Gln Asn Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 70

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 70

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 71

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 71

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 72

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 72

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Glu Thr Xaa Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 73

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 73

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Xaa Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 74

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 74

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Glu Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 75

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Deshidroprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 75

Gln Xaa Tyr Gln Xaa Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln

1

5

10

15

phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 76

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Épsilon acil lisina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5).. (5)
 <223> Hidroxiprolina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11).. (11)
 <223> Lisina modificada com O PEG

<400> 76
Gln Xaa Tyr Gln Xaa Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15
Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 77
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Péptido anti-angiogénico

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 77

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Ile Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 78

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 78

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Ile Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 79

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Homociclohexil alanina

<400> 79

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Xaa Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 80

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Homofenil alanina

<400> 80

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Xaa Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 81

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11).. (11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Tiazolil alanina

<400> 81

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Xaa Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 82
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Péptido anti-angiogénico

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Épsilon acil lisina

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Lisina modificada com O PEG

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Norvalina

<400> 82

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Xaa Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 83

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11).. (11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Homoleucina

<400> 83

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Xaa Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 84

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11).. (11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 84

Gln xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu xaa Asp xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 85

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 85

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Gln Leu Asp Xaa Thr Leu Phe Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 86

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-Nitro fenilalanina

<400> 86

Gln Xaa Tyr Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 87

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-Benzoil fenilalanina

<400> 87

Gln Xaa Tyr Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 88

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Hidroxiprolina

<220>

```
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Tiazolil alanina
```

```
<220>  
<221> misc_feature  
<222> (11)..(11)  
<223> Lisina modificada com O PEG
```

```
<220>  
<221> misc_feature  
<222> (14)..(14)  
<223> 4-Carboxi fenilalanina
```

<400> 88

Gln Xaa Tyr Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15
Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

```
<210> 89
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial
```

<220>
<223> Péptido anti-angiogénico

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Épsilon acil lisina
```

```
<220>  
<221> misc_feature  
<222> (9)..(9)
```

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-Nitro fenilalanina

<400> 89

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

>

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 90

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Glutamina modificada com diclorobenzoilo

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 90

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 91

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Glutamina modificada com difluorobenzoilo

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 91

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 92

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1).. (1)

<223> glutamina modificada com carboxilato de piridinilo

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 92

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 93

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Glutamina modificada com amido-2-PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11).. (11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 93

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 94

<211> 22 .

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon cloro benzil carbamato lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11) .

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 94

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 95

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Ácido diaminobutírico modificado com O PEG

<400> 95

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 96

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Ácido diaminopropiónico modificado com O PEG

<400> 96

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 97

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-Benzoil fenilalanina

<400> 97

Gln Asn Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Xaa Asp Gln

1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 98

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-Carboxi fenilalanina

<400> 98

Gln Asn Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 99

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (11) .. (11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 99

Gln Asn Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 100

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 100

Gln Arg Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 101

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 101

Gln His Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 102

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Nictinil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 102

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 103

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> 4-carboxi fenilalanina

<400> 103

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 104

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

z

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11) .. (11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 104

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Phe Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 105

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> xaa pode ser qualquer de aminoácido de ocorrência natural

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 105

Lys Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 106

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 106

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 107

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 107

Gln Xaa Xaa Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 108

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 108

Gln Xaa Tyr Xaa Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 109

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 109

Gln Xaa Tyr Gln Xaa Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 110

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 110

Gln Xaa Tyr Gln Pro Xaa Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 111

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (11) .. (11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 111

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Xaa Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 112

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> O PEG modificado ácido aspártico

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 112

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Xaa Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 113

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 113

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Xaa Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 114

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 114

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Xaa Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 115

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 115

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 116

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 116

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Xaa Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 117

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 117

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Xaa
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 118

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 118

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Xaa Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 119

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Épsilon acil lisina
```

```
<220>  
<221> misc_feature  
<222> (11)..(11)  
<223> Épsilon acil lisina
```

```
<220>  
<221> misc_feature  
<222> (18)..(18)  
<223> Lisina modificada com O PEG
```

```
<400> 119
  Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Gln Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
   1          5          10         15
  Phe Xaa Leu Gln Gln Gly
                20
```

```
<210> 120
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial
```

<220>
<223> péptido anti-angiogénico

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Épsilon acil lisina
```

```
<220>  
<221> misc_feature  
<222> (11)..(11)
```

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 120

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Xaa Gln Gln Gly
20

<210> 121

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 121

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Xaa Gln Gly
20

<210> 122

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc-feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_features

<222> (21)..(21)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 122

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Xaa Gly
20

<210> 123

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 123

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Xaa
20

<210> 124

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Acilado

<220>

<221> misc_features

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Amidado

<400> 124

Gln xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu xaa Asp xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln
20

<210> 125

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Acilado

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Amidado

<400> 125

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln
20

<210> 126

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Acilado

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Amidado

<400> 126

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu

<210> 127

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Acilado

<220>

<221> misc_feature.

<222> (2) .. (2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11) .. (11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (18) .. (.18)

<223> Amidado

<400> 127

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln

1

5

10

15

Phe Met

<210> 128

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1) .. (1)

<223> Acilado épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (8) .. (8)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (20) .. (10)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (21) .. (21)

<223> Amidado

<400> 128

Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln Phe
1 5 10 15

Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 129

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Acilado

<220>

<221> misc_feature

<222> (7) .. (7)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9) .. (9)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Amidado

<400> 129

Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln Phe Met
1 5 10 15

Leu Gln Gln Gly
20

<210> 130

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Acilado

<220>

<221> misc_feature

<222> (6) .. (6)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Amidado

<400> 130

Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln Phe Met Leu
1 5 10 15

Gln Gln Gly

<210> 131

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Acilado

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (7) .. (7)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(18)

<223> Amidado

<400> 131

Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln Phe Met Leu Gln
1 5 10 15

Gln Gly

<210> 132

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_features

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_features

<222> (11)..(11)

<223> *Linker* unido

<400> 132

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 133

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_features

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_features

<222> (11) .. (11)

<223> *Linker* unido

<220>

<221> misc_features

<222> (14)..(14)

<223> 4-Nitro-fenilalanina

<400> 133

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Xaa Asp Gln
 1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
 20

<210> 134

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_features

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_features

<222> (9)..(9)

<223> *Linker* unido

<220>

<221> misc_features

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 134

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Lys Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
 1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
 20

<210> 135

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_features

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_features

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_features

<222> (11)..(11)

<223> *Linker* unido

<400> 135

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp-Glu Xaa Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 136

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

0

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_features

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_features

<222> (11)..(11)

<223> *Linker* unido

<400> 136

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 137

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_features

<222> (2) .. (2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_features

<222> (11) .. (11)

<223> *Linker* unido

<220>

<221> misc_features

<222> (14)..(14)

<223> 4-Nitro-fenilalanina

<400> 137

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 138

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_features

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_features

<222> (9)..(9)

<223> *Linker* unido

<220>

<221> misc_features

<222> (11)..(11)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 138

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Lys Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 139

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_features

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_features

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acilo.lisina

<220>

<221> misc_features

<222> (11)..(11)

<223> *Linker* unido

<400> 139

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 140

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> *Linker* unido

<400> 140

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 141

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2).. (2)

<223> *Linker* unido

<400> 141

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 142

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> *Linker* unido

<400> 142

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 143

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> *Linker* unido

<400> 143

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 144

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (8) .. (8)

<223> *Linker* unido

<400> 144

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 145

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> *Linker* unido

<400> 145

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 146

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> *Linker* unido

<400> 146

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 147

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> *Linker* unido

<400> 147

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 148

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> *Linker* unido

<400> 148

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 149

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> *Linker* unido

<400> 149

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 150

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (22) .. (22)

<223> *Linker* unido

<400> 150

Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 151

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1) .. (1)

<223> *Linker* unido

<220>

<221> misc_feature

<222> (2) .. (2)

<223> Épsilon acil lisina

<400> 151

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 152

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> *Linker* unido

<400> 152

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 153

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> *Linker* unido

<400> 211

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 154

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> *Linker* unido

<400> 154

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 155

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc-feature

<222> (10)..(10)

<223> *Linker* unido

<400> 212

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 156

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> *Linker* unido

<400> 156

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
 1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
 20

<210> 157

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> *Linker* unido

<400> 213

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
 1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
 20

<210> 158

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico


```
<220>  
<221> misc_feature  
<222> (2)..(2)  
<223> Épsilon acil lisina
```

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Linker undo
```

<400> 158

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

```
<210> 159
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial
```

<220>
<223> Péptido anti-angiogénico

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Épsilon acil lisina
```

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Linker undo
```

 $\langle 400 \rangle$ 214

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 160

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> *Linker* unido

<400> 160

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 161

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina,
deshidroxiprolina, (2S,4F)-4-Hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa pode ser ácido aspártico, ácido glutâmico

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma
cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa pode ser ácido aspártico, ácido glutámico

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa pode ser leucina, homoleucina, norvalina, isoleucina, homociclohexil alanina, homofenil alanina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa pode ser ácido aspártico, ácido glutámico

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 21 e Xaa na posição 22 estão ausentes

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 22 está ausente

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente

<400> 161

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 162

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxprolina, deshidroprolina,
 (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa pode ser leucina, homoleucina, norvalina, isoleucina, homociclohexil alanina, homofenil alanina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 21 e Xaa na posição 22 estão ausentes

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 22 está ausente

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente

<400> 162

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Glu Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 163

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa é qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa é qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa é qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina,
deshidroxiprolina, (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13) leucina, homoleucina, norvalina, isoleucina,

<223> Xaa pode ser leucina, homoleucina, norvalina, isoleucina, homociclohexil alanina, homofenil alanina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 21 e Xaa na posição 22 estão ausentes

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 22 está ausente

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente

<400> 163

Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Glu Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 164

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina,
deshidroxiprolina, (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa pode ser leucina, homoleucina, norvalina, isoleucina, homociclohexil alanina, homofenil alanina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 21 e Xaa na posição 22 estão ausentes

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 22 está ausente

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente

<400> 164

Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Asp Glu Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 165

<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> péptido anti-angiogénico

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina,
deshidroprolina, (2s,4R)-4-hidroxiprolina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>
<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa pode ser leucina, homoleucina, norvalina, isoleucina, homociclohexil alanina, homofenil alanina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 21 e Xaa na posição 22 estão ausentes

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 22 está ausente

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente

<400> 165

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Glu Xaa Asp Lys Xaa Xaa Xaa Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 166

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa pode ser épsilon acil lisina, asparagina, arginina, histidina, nictinil lisina, épsilon cloro benzil carbamato lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina, deshidroprolina, (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser lisina, épsilon acil lisina, isoleucina, leucina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa pode ser lisina, ácido diaminobutírico, ácido diaminopropiônico, épsilon acil lisina, cisteína, arginina

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa pode ser leucina, homoleucina, norvalina, isoleucina, homociclohexil alanina, homofenil alanina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14).

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<400> 166

Gln Xaa Xaa Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Xaa Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Xaa Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 167

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa pode ser lisina, épsilon acil lisina, asparagina, arginina, histidina, nictinil lisina, épsilon cloro benzil carbamato lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina,
deshidroprolina, (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser lisina, épsilon acil lisina, isoleucina,
leucina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa pode ser leucina, homoleucina, norvalina,
isoleucina, homociclohexil alanina, homofenil alanina,
tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<400> 167

Gln Xaa Xaa Gln Xaa Leu Asp Gln Xaa Asp Lys Thr Xaa Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Xaa Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 168

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina, deshidroprolina, (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser lisina, épsilon acil lisina, isoleucina, leucina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa pode ser leucina, homoleucina, norvalina, isoleucina, homociclohexil alanina, homofenil alanina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<400> 168

Gln Lys Xaa Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Lys Thr Xaa Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Xaa Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 169

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa é qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina,
 deshidroprolina, (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser lisina, épsilon acil lisina, isoleucina, leucina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa pode ser leucina, homoleucina, norvalina, isoleucina, homociclohexil alanina, homofenil alanina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<400> 169

Gln Asn Xaa Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Lys Thr Xaa Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Xaa Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 170

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa pode ser Épsilon acil lisina, asparagina, arginina, histidina, nictinil lisina, épsilon cloro benzil carbamato lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxprolina, deshidroprolina, (2s,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature -

<222> (20)..(20)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 21 e Xaa na posição 22 estão ausentes

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido; ou pode estar ausente quando Xaa na posição 22 está ausente

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente

<400> 170

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Glu Xaa Asp Xaa Xaa Leu Xaa Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 171

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa é qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa é qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa é qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina,
deshidroxiprolina, (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma
cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 21 e Xaa na posição 22 estão ausentes

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 22 está ausente

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente

<400> 171

Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Glu Xaa Asp Xaa Xaa Leu Xaa Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 172

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina,
deshidroprolina, (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma
cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que compreende uma
cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 21 e Xaa na posição 22 estão ausentes

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 22 está ausente

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente

<400> 172

Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Glu Xaa Asp Xaa Xaa Leu Xaa Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 173

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa pode ser épsilon acil lisina, asparagina, arginina, histidina, nictinil lisina, épsilon cloro benzil carbamato lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina,
deshidroprolina, (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 21 e Xaa na posição 22 são abse

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente quando Xaa na posição 22 está ausente

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido, ou pode estar ausente

<400> 173

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Glu Xaa Asp Lys Xaa Leu Xaa Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 174

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> mise-feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa pode ser épsilon acil lisina, asparagina, arginina, histidina, nictinil lisina, épsilon cloro benzil carbamato lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina, deshdroprolina, (2s,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser lisina, épsilon acil lisina, isoleucina, leucina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa pode ser lisina, ácido diaminobutírico, ácido diaminopropiónico, épsilon acil lisina, cisteína, arginina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<400> 174

Gln Xaa Xaa Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Xaa Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 175

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2).

<223> Xaa pode ser Lisina épsilon acil lisina asparagina, arginina, histidina, nictinil lisina, épsilon cloro benzil carbamato lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina, deshidroprolina, (2S, 4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser lisina, épsilon acil lisina, isoleucina, leucina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<400> 175

Gln Xaa Xaa Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Lys Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Xaa Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 176

<211> 22

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina, deshidroprolina, (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser lisina, épsilon acil lisina, isoleucina, leucina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<400> 176

Gln Lys Xaa Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Lys Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Xaa Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 177

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa é qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina, deshidroprolina, (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser lisina, épsilon acil lisina, isoleucina, leucina, tiazolil alanina

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido aromático

<400> 177

Gln Asn Xaa Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Lys Thr Leu Xaa Asp Gln
1 5 10 15

Xaa Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 178

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa pode ser lisina, épsilon acil lisina, asparagina, arginina, histidina, nictinil lisina, épsilon cloro benzil carbamato lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina, deshidroprolina, (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9).. (9)

<223> Xaa pode ser leucina, isoleucina, tiazolil alanina, épsilon acil lisina, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa pode ser glutamina, asparagina, cisteína, lisina, épsilon acil lisina, ácido diaminobutírico, ácido diaminopropiónico, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa pode ser leucina, homoleucina, norvalina, isoleucina, homociclohexil alanina, homofenil alanina, tiazolil alanina, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser um aminoácido aromático, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa pode ser ácido aspártico, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa pode ser glutamina, asparagina, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa pode ser metionina, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa pode ser leucina, isoleucina, um resíduo de ligação

<400> 178

Gln Xaa Tyr Gln Xaa Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
1 . 5 10 15

Phe Xaa Xaa Gln Gln Gly
. 20

<210> 179

<211> 54

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar vk humanizada

<400> 179

gaggaggagg aggagggccc aggcggccga gctccagatg acccagtctc tcca 54

<210> 180

<211> 48

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar vk humanizada

<400> 180

gacagatggt gcagccacag ttcgtttgat ctccaccttg gtccctcc 48

<210> 181

<211> 48

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar VH humanizada

<400> 181

gctgccaac cagccatggc cgaggtgcag ctggtggagt ctggggga 48

<210> 182

<211> 48

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar VH humanizada

<400> 182

gaccgatggg cccttggtgg aggctgagga gacggtgacc agggtgcc 48

<210> 183

<211> 22

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> iniciador de sequenciação

<400> 183

aagacagcta tcgcgattgc ag 22

<210> 184

<211> 22

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de sequenciação

<400> 184

ctattgccta cggcagccgc tg 22

<210> 185

<211> 24

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar VH humanizada

<400> 185

gcccccttat tagcgtttgc catc 24

<210> 186

<211> 20

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador para gerar VL humanizada

<400> 186

gccatggctg gttgggcagc 20

<210> 187

<211> 48

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 187

actactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag 48

<210> 188

<211> 48

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 188

gctacttttga ctactggggc caagggaccc tggtcaccgt ctcctcag 48

<210> 189

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadeia leve 38c2 humanizada

<400> 189

Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
 20 25 30
 Tyr Gly Ser Pro Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly val Pro
 50 55 60
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala val Tyr Phe Cys Ser Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr val Ala Ala Pro Ser val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser val val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys val Gln Trp Lys val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys val Tyr Ala Cys Glu val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 190

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadeia pesada 38c2 humanizada

<400> 190

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Glu Ile Arg Leu Arg Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Lys Thr Tyr Phe Tyr Ser Phe Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 191

<211> 22

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Acilado

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Épsilon acil lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Lisina modificada com O PEG

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Amidado

<400> 191

Gln Xaa Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Xaa Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln
1 5 10 15

Phe Met Leu Gln Gln Gly
20

<210> 192

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Lisina modificada com O PEG

<400> 192

Pro Leu Asp Glu Leu Asp Xaa Thr Leu Tyr Asp Gln Phe Met Leu Gln
1 5 10 15

Gln Gly

<210> 193

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido anti-angiogénico

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa pode ser lisina, épsilon acil lisina asparagina, arginina, histidina, nictinil lisina, épsilon cloro benzil carbamato lisina

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser prolina, hidroxiprolina, deshidroprolina, (2S,4R)-4-hidroxiprolina

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa pode ser glutamato, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa pode ser leucina, isoleucina, tiazolil alanina, épsilon acil lisina, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa pode ser glutamina, asparagina, cisteína, lisina, épsilon acil lisina, ácido diaminobutírico, ácido diaminopropiónico, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa pode ser treonina, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa pode ser leucina, homoleucina, norvalina, isoleucina, homociclohexil alanina, homofenil alanina, tiazolil alanina,

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa pode ser um aminoácido aromático, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa pode ser ácido aspártico, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa pode ser glutamina, asparagina, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa pode ser metionina, um resíduo de ligação

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa pode ser leucina, isoleucina, um resíduo de ligação

<400> 178

Gln Xaa Tyr Gln Xaa Leu Asp Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Phe Xaa Xaa Gln Gln Gly
 20

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- WO 2004092215 A [0003]
- US 6013625 A [0069]
- US 3840556 A [0116]
- US 3719667 A [0116]
- US 20030045477 A [0131]
- US 6696245 B [0139]
- WO 04058821 A [0139]
- WO 04003019 A [0139]
- WO 03002609 A [0139]
- US 6080840 A [0140]
- US 5216132 A [0140]
- WO 0122922 A, Meares [0145]
- US 6210938 B [0147]
- US 6368839 B [0147]
- US 6326176 B [0147]
- US 6589766 B [0147]
- US 5985626 A [0147]
- US AND5733757 A [0147]
- WO 9717852 A [0155]
- US 5565332 A [0156]
- US 5573905 A [0156]
- US 5567610 A [0157]
- US 5229275 A [0157]
- US 5739277 A [0169]
- WO 9514714 A [0596]

Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

- **J. Folkman.** Cancer Res., 1986, vol. 46, 467-473 [0002]
- **J. Folkman.** J. Natl. Cancer Inst., 1989, vol. 82, 4-6 [0002]
- **N. Weidner.** N. Engl. J. Med., 1991, vol. 324, 1-8 [0002]
- **Oliner, J. et al.** Cancer Cell., 2004, vol. 204 (6), 507-516 [0003]
- **R. S. Cahn et al.** Angew. Chem. Int Ed. Engl., 1966, vol. 5, 385-415 [0068]
- **R.E. Notari.** Methods Enzymol., 1985, vol. 112, 309-323 [0114]
- **N. Bodor.** Drugs of the Future, 1981, vol. 6, 165-182 [0114]
- **H. Bundgaard.** Design of Prodrugs. Elsevier, 1985 [0114]
- **A. G. Gilman et al.** Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc-Graw-Hill, 1990 [0114]
- **Greene.** Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1981, 152-186 [0116]
- **Pro-drugs as Novel Delivery Systems. T. Higuchi; V. Stella.** A.C.S. Symposium Series. American Chemical Society, 1975, vol. 14 [0116]
- **S. Kukolja.** J. Am. Chem. Soc., 1971, vol. 93, 6267-6269 [0116]
- **G.E. Gutowski.** Tetrahedron Lett., 1970, vol. 21, 1779-1782 [0116]
- **Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application.** Pergamon Press, 1987, 14-21 [0116]
- **Greene.** Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1981 [0117]
- **IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature,** Biochem., 1972, vol. 11, 942-944 [0119]

- **Gilman, A.G. et al.** Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc-Graw-Hill, 1990 [0123]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co, 1990 [0123] [0584]
- Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins. CRC Press, 1997 [0130]
- **Muyldermans et al.** TRENDS in Biochem. Sci., 1991, vol. 26 (4), 230-235 [0136]
- Fundamental Immunology. Raven Press, 1993 [0137]
- **M. Glennie et al.** Nature, 1982, vol. 295, 712-714 [0137]
- **J.S. Huston et al.** Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1988, vol. 85, 5879-5883 [0138]
- **T. Olafsen et al.** Protein Eng. Des. Sel., 2004, vol. 17, 315-323 [0139]
- **A.E. Slanetz; A.L. Bothwell.** Eur. J. Immunol., 1991, vol. 21, 179-183 [0140]
- **G.S. Basi et al.** J. Immunol. Methods, 1992, vol. 155, 175-191 [0140]
- **E.V. Shusta et al.** Nat. Biotechnol., 2000, vol. 18, 754-759 [0140]
- **P.D. Holler et al.** Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, vol. 97, 5387-5392 [0140]
- **E.A. Kabat et al.** Sequences of Proteins of Immunological Interest. Public Health Service, 1992 [0142]
- **C. Chothia; A.M. Lesk.** J. Mol. Biol., 1987, vol. 196, 901-917 [0142]
- **Chothia et al.** Nature, 1989, vol. 342, 877-883 [0142]
- **A. Tramontano et al.** J. Mol. Biol., 1990, vol. 215, 175-182 [0142]
- **RM. MacCallum et al.** J. Mol. Biol., 1996, vol. 262, 732-745 [0142]
- **L. Riechmann et al.** Nature, 1988, vol. 332, 323-327 [0144] [0150]

- **C.F. Barbas 3 et al.** *Science*, 1997, vol. 278, 2085-2092 [0147]
- **J. Wagner et al.** *Science*, 1995, vol. 270, 1797-1800 [0147] [0594]
- **G. Zhong et al.** *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1999, vol. 38, 3738-3741 [0147]
- **A. Karlstrom et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, vol. 97, 3878-3883 [0147]
- **K.D. Janda et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1994, vol. 91, 2532-2536 [0148]
- **P. Wirsching et al.** *Science*, 1995, vol. 270, 1775-1782 [0148]
- **N. Hardman et al.** *Int. J. Cancer*, 1989, vol. 44, 424-433 [0149]
- **C. Queen et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, vol. 86, 10029-10033 [0149]
- **Rader et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, vol. 95, 8910-8915 [0149]
- **M.A. Roguska et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1994, vol. 91, 969-973 [0149]
- **P.T. Jones et al.** *Nature*, 1986, vol. 321, 522-525 [0150]
- **M. Verhoeyen et al.** *Science*, 1988, vol. 239, 1534-1536 [0150]
- **MJ. Sims et al.** *J. Immunol.*, 1993, vol. 151, 2296-2308 [0151]
- **M. Chothia; A.M. Lesk.** *J. Mol. Biol.*, 1987, vol. 196, 901-917 [0151]
- **P. Carter et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, vol. 89, 4285-4289 [0151]
- **L.G. Presta et al.** *J. Immunol.*, 1993, vol. 151, 2623-2632 [0151]
- **C. Rader et al.** *J. Mol. Bio.*, 2003, vol. 332, 889-899 [0153]

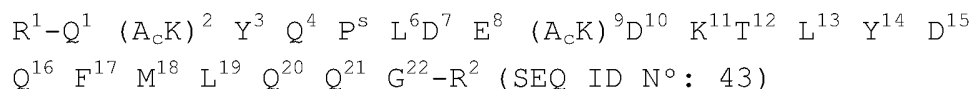
- **B.D. Cohen et al.** Clin. Cancer Res., 2005, vol. 11, 2063-2073 [0155]
- **J.L. Teeling et al.** Blood, 2004, vol. 104, 1793-1800 [0155]
- **N. Lonberg et al.** Nature, 1994, vol. 368, 856-859 [0155]
- **A. Jakobovits et al.** Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1993, vol. 90, 2551-2555 [0155]
- **A. Jakobovits et al.** Nature, 1993, vol. 362, 255-258 [0155]
- **M. Bruggemann et al.** Year Immunol., 1993, vol. 7, 33-40 [0155]
- **L.D. Taylor et al.** Nucleic Acids Res., 1992, vol. 20, 6287-6295 [0155]
- **M. Bruggemann et al.** Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1989, vol. 86, 6709-6713 [0155]
- **J. McCafferty et al.** Nature, 1990, vol. 348, 552-553 [0156]
- **H.J. de Haard et al.** J Biol Chem, 1999, vol. 274, 18218-18230 [0156]
- **A.Kanppik et al.** J Mol Biol, 2000, vol. 296, 57-86 [0156]
- **K.S. Johnson; DJ. Chiswell.** Curr. Opin. Struct. Biol., 1993, vol. 3, S64r571 [0156]
- **T. Clackson et al.** Nature, 1991, vol. 352, 624-628 [0156]
- **J.D. Marks et al.** J. Mol. Biol., 1991, vol. 222, 581-597 [0156]
- **A.D. Griffiths et al.** EMBO J., 1993, vol. 12, 725-734 [0156]
- **L.S. Jespers et al.** Biotechnology, 1994, vol. 12, 899-903 [0156]
- **C.A.K. Borrebaeck et al.** Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1988, vol. 85, 3995-3999 [0157]

- **B.C. Cunningham; J.A. Wells.** *Science*, 1989, vol. 244, 1081-1085 [0159]
- **G.T. Stevenson et al.** *Anticancer Drug Des.*, 1989, vol. 3, 219-230 [0168]
- **K. Morimoto; K. Inouye.** *J. Biochem. Biophys. Methods*, 1992, vol. 24, 107-117 [0170]
- **M. Brennan et al.** *Science*, 1985, vol. 229, 81-83 [0170]
- **P. Carter et al.** *Biotechnology*, 1992, vol. 10, 163-167 [0170]
- **N.V. Katre.** *J. Immunol.*, 1990, vol. 144, 209-213 [0445]
- **G.E. Francis et al.** *Int. J. Hematol.*, 1998, vol. 68, 1-18 [0445]
- **J.W. Chin et al.** *Science*, 2003, vol. 301, 964-966 [0574]
- **L. Wang et al.** *Science*, 2001, vol. 292, 498-500 [0574]
- **J. W. Chin et al.** *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, vol. 124, 9026-9027 [0574]
- **L. Wang et al.** *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, vol. 124, 1836-1837 [0574]
- **J.W. Chin; P.G. Schultz.** *Chembiochem.*, 2002, vol. 3, 1135-1137 [0574]
- **J.W. Chin et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2002, vol. 99, 11020-11024 [0574]
- **L. Wang; P.G. Schultz.** *Chem. Commun.*, 2002, 1-11 [0574]
- **Z. Zhang et al.** *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2002, vol. 41, 2840-2842 [0574]
- **L. Wang.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2003, vol. 100, 56-61 [0574]
- **Remington's Pharmaceutical Sciences.** Mack Publishing Company, 1990 [0585]
- **RA. Lerner; C.F. Barbas 3.** *Acta Chem. Scand.*, 1996, vol. 50, 672-678 [0594]

- **Wirsching et al.** Science, 1995, vol. 270, 1775-1782 [0594]
- **Brooks.** Cell, 1994, vol. 79, 1157-1164 [0596]
- **Mustonen; Alitalo.** J. Cell Biol., 1995, vol. 129, 895-898 [0596]
- **Lappi.** Semin. Cancer Biol., 1995, 6279-288 [0596]
- **O. Seitz; H. Kunz.** J. Org. Chem., 1997, vol. 62, 813-826 [0620]
- **C. Rader et al.** J. Mol. Biol., 2003, vol. 332, 889-899 [0639]
- **Rader, C.; Ritter, G.; Nathan, S.; Elia, M.; Gout, I.; Junbluth, A.A.** J. Biol. Chem., 2000, vol. 275, 13668-13676 [0645]
- **C. Rader et al.** J. Biol. Chem., 2000, vol. 275, 13668-13676 [0645]
- **C. Rader et al.** J. Biol. Chem, 2000, vol. 275, 13668-13676 [0645]
- **C.F. Barbas 3 et al.** Phage Display: A laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory, 2001 [0645] [0646]
- **C. Rader et al.** FASEB J., 2002, vol. 16, 2000-2002 [0646]

REIVINDICAÇÕES

1. Um agente direccionado anti-angiogénico (AA) que compreende um péptido que compreende a seguinte sequência:



em que

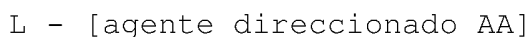
R^1 é CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(O)C_6H_5$, $C(O)CH_2CH_2(CH_2CH_2O)_{1-5}Me$, diclorobenzoilo (DCB), difluorobenzoilo (DFB), carboxilato de piridinilo (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo protector amino, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono; e

R^2 é OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, um grupo protector carboxi, um grupo de ácido gordo de lípido ou um hidrato de carbono, e sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisómeros, e solvatos dos mesmos.

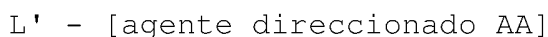
2. Um agente direccionado AA de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que R^1 é $C(O)CH_3$.

3. Um agente direccionado AA de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que R^2 é NH_2 .

4. Um composto que tem a fórmula:



ou



em que:

[agente direccionado AA] é um agente direccionado AA de acordo com qualquer reivindicação anterior, e L é um grupo *linker* ramificado ou linear que tem uma fórmula $-X-Y-Z-$, e

L' é um grupo *linker* ramificado ou linear que tem a fórmula -X-Y-Z', e em que:

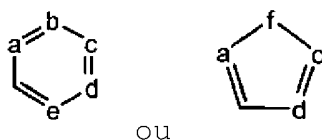
X é unido ao agente direccionado AA por meio da cadeia lateral de K¹¹, e é uma cadeia de ligação biologicamente compatível que inclui qualquer átomo seleccionado a partir do grupo que consiste em C, H, N, O, P, S, F, CL, Br, e I, e pode compreender um polímero ou co-polímero em bloco,

Y é um grupo de reconhecimento opcionalmente presente que compreende pelo menos uma estrutura de anel; e

Z é um grupo reactivo que é capaz de formar uma ligação covalente com uma cadeia lateral de aminoácido num local de combinação de um anticorpo e

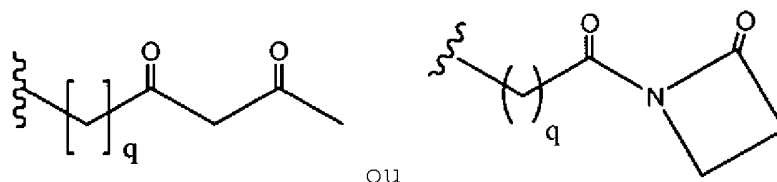
Z' é um grupo de união que compreende uma ligação covalente a um lado de aminoácido num local de combinação de um anticorpo.

5. O composto de acordo com a reivindicação 4, em que a estrutura de anel Y tem a estrutura opcionalmente substituída:

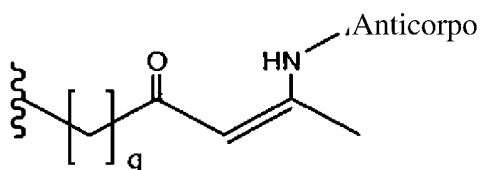


em que a, b, c, d, e e são independentemente carbono ou azoto; f é carbono, azoto, oxigénio, ou enxofre; Y é unido a X e Z independentemente em quaisquer duas posições do anel de valência suficiente; e não mais que quatro de a, b, c, d, e, ou f são simultaneamente azoto e preferentemente a, b, c, d, e e na estrutura de anel são cada um carbono, e Y pode ser fenilo.

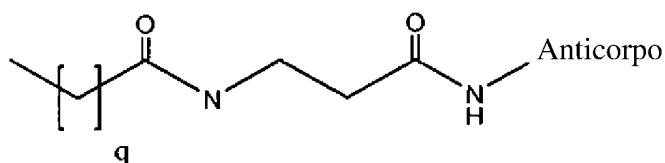
6. O composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-5, em que se Z estiver presente tem a estrutura:



e em que se Z' estiver presente tem a estrutura:



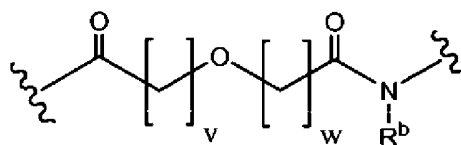
ou



em que $q = 0-5$ e Anticorpo-N- se estiver presente é uma ligação covalente a uma cadeia lateral num local de combinação de um anticorpo.

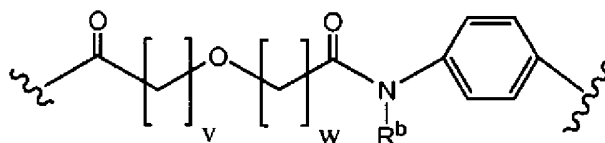
7. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-6, em que:

X é:



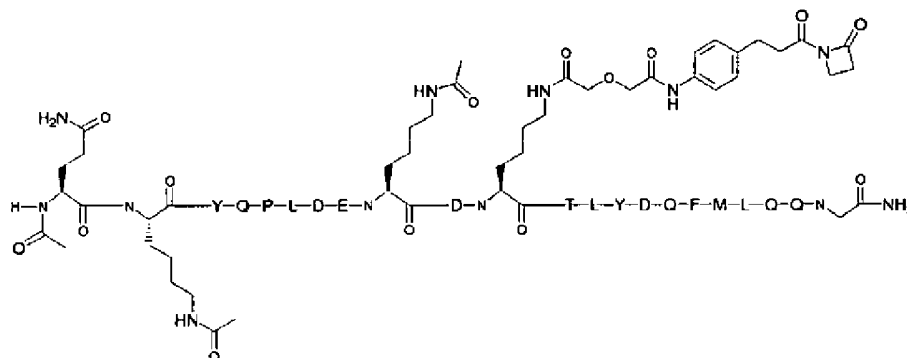
em que v e w são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5 e são seleccionados de forma a que o comprimento da cadeia principal de X é 6-12 átomos, e R^b é hidrogénio, alquilo C_{1-10} substituído ou não substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{0-6} substituído ou não substituído, ou aril-alquilo C_{0-6} substituído ou não substituído.

8. Um composto de acordo com a reivindicação 7, em que X-Y é:

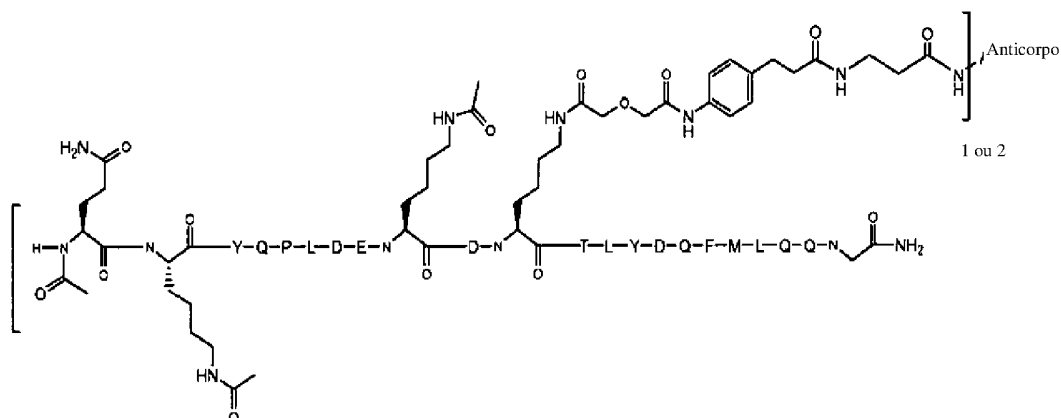


$v = 1$ ou 2 ; $w = 1$ ou 2 ; R^b é hidrogénio.

9. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-8, que tem a fórmula



10. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-9, em que o grupo Z é covalentemente ligado ao local de combinação de um anticorpo, e pode ser da estrutura:



11. Um composto de acordo com a reivindicação 10, em que o anticorpo é um anticorpo catalítico e é, preferentemente, um anticorpo catalítico contra aldolase.

12. O composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 12-13, em que o dito anticorpo é um anticorpo de comprimento completo, Fab, Fab', F(ab')₂, F_v, dsF_v, scF_v, V_H, diacorpo, ou minicorpo que compreende domínios V_H e V_L de h38c2, ou é um anticorpo que compreende os domínios V_H e V_L de h38c2 e um domínio constante seleccionado a partir do grupo que consiste em IgG1, IgG2, IgG3, e IgG4, ou é IgG1 de h38c2.

13. Um composto de acordo com a reivindicação 11 ou 12, em que o anticorpo compreende as SEQ ID N°:189 e SEQ ID N°:190.

14. Uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-13 ou agente direccionado AA de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, e opcionalmente que compreende ainda uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes quimioterápicos, o agente quimioterápico preferentemente sendo um composto seleccionado a partir do grupo que consiste em 5-fluorouracilo, irinotecano, oxaliplatinaa, bevacizumab, e cetuximab.

15. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-13, ou uma composição de acordo com a reivindicação 14, ou um agente direccionado anti-angiogénico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, para o tratamento de um distúrbio angiogénico, particularmente angiogénese anormal ou uma patologia mediada por angiogénese num indivíduo, que inclui artrite,

psoríase, angiogénese do olho associada a infecção ou intervenção cirúrgica, degeneração macular, retinopatia diabética, e cancro; incluindo carcinomas da mama, cólon, recto, pulmão, orofaringe, hipofaringe, esófago, estômago, pâncreas, fígado, vesícula biliar e ductos biliares, intestino delgado, tracto urinário, tracto genital feminino, tracto genital masculino, glândulas endócrinas, e pele; hemangiomas; melanomas; sarcomas; tumores do cérebro, nervos, olhos, e meninges; leucemia; ou linfoma.

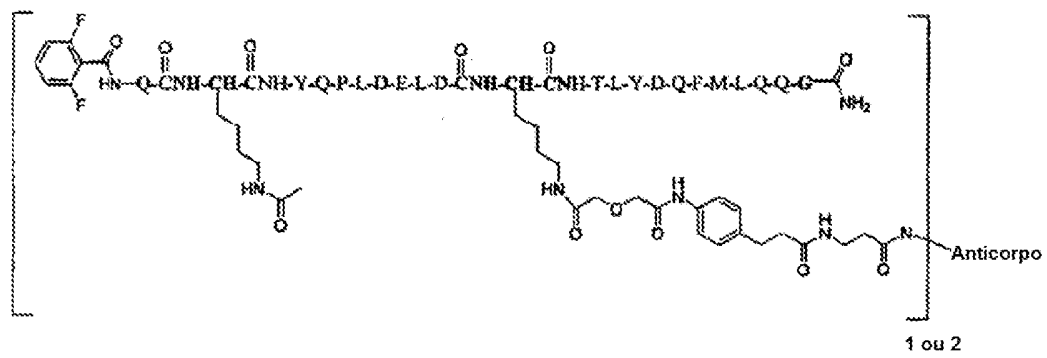
FIGURA 1

FIGURA 2

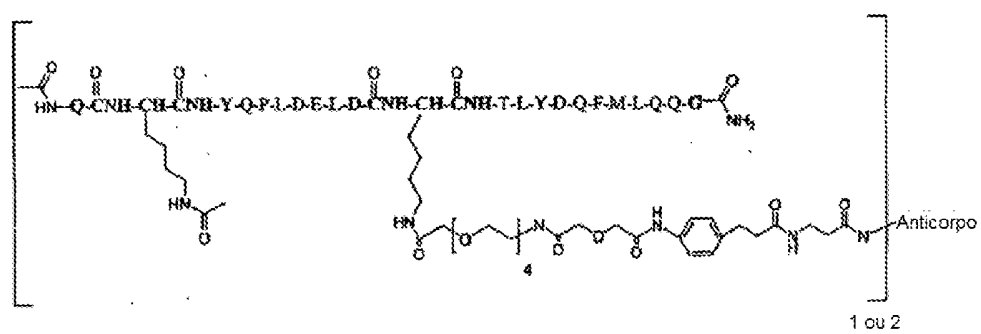


FIGURA 3

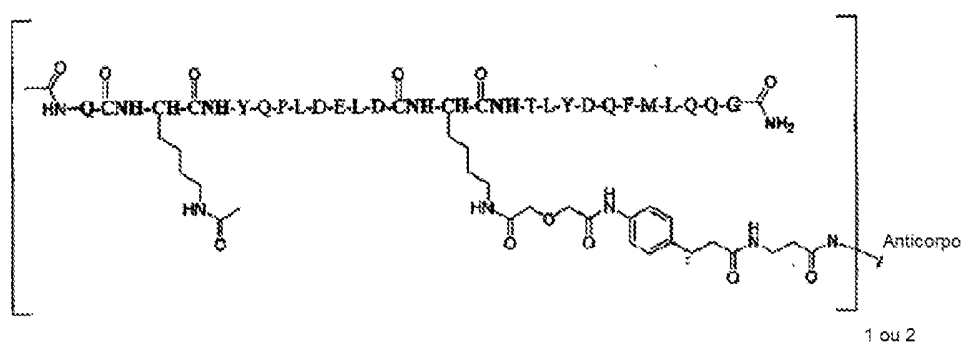


FIGURA 5A

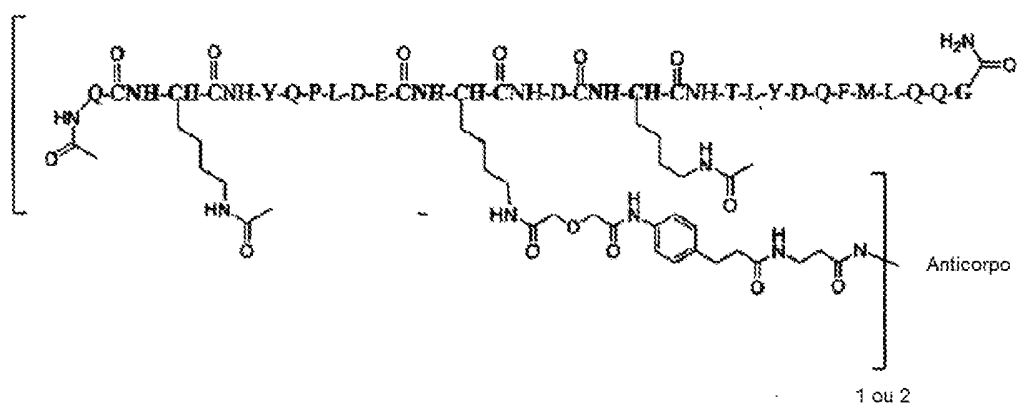


FIGURA 5B

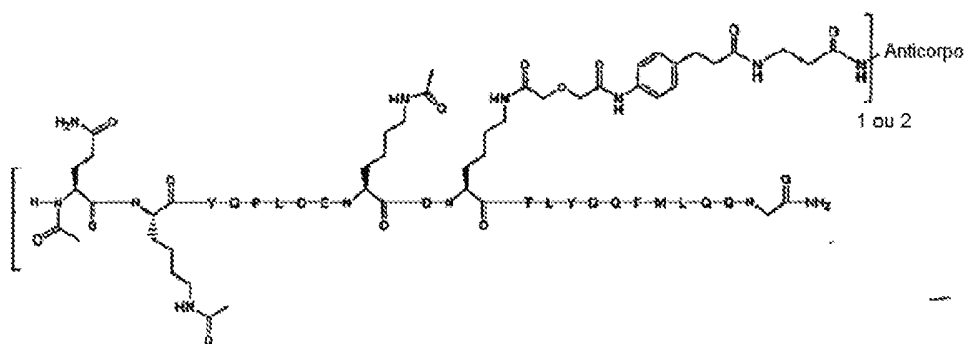


FIGURA 6A

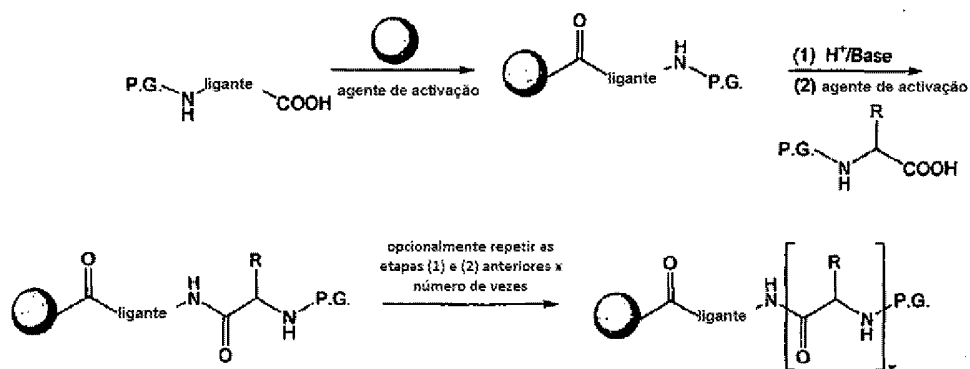
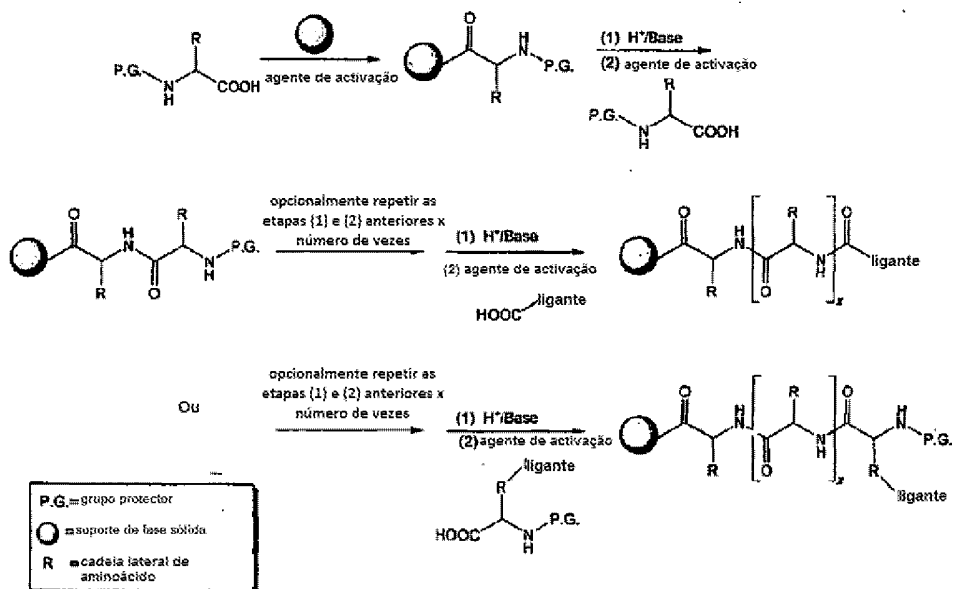


FIGURA 6B



[illegible]

FIGURA 7B

Cadeia Leve (219 aminoácidos):

ELQMTQSPSSLASVGDRTTITCRSSQSLHLYGSPYLNWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV
 PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYFCSQGTHLPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
 QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA
 DYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Cadeia Pesada (418 aminoácidos):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMSWVRQSPEKGLEWVSEIRLRSDNYATH
 YAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTGIYYCKTYFYSFSYWGQGTLVTVSSASTKG
 PSVFEPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
 VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
 DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
 NHYTQKSLSLSPGK

FIGURA 8

Grupos Reactivos de Ligante

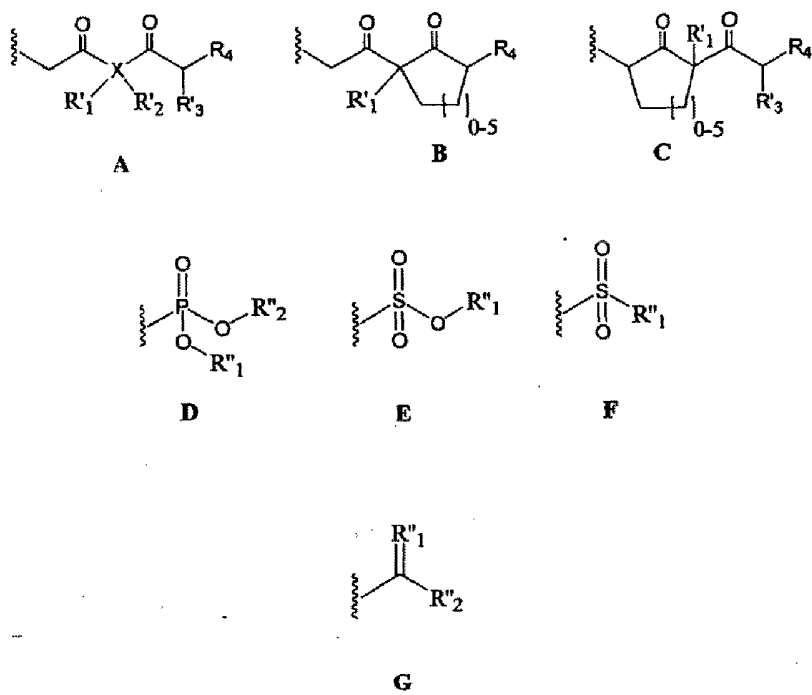


FIGURA 9

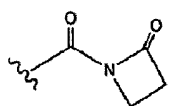
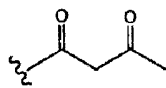
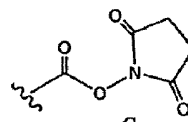
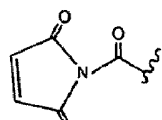
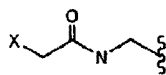
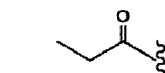
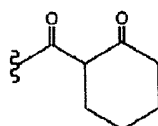
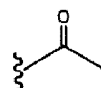
**A****B****C****D****E****F****G****H**

FIGURA 10

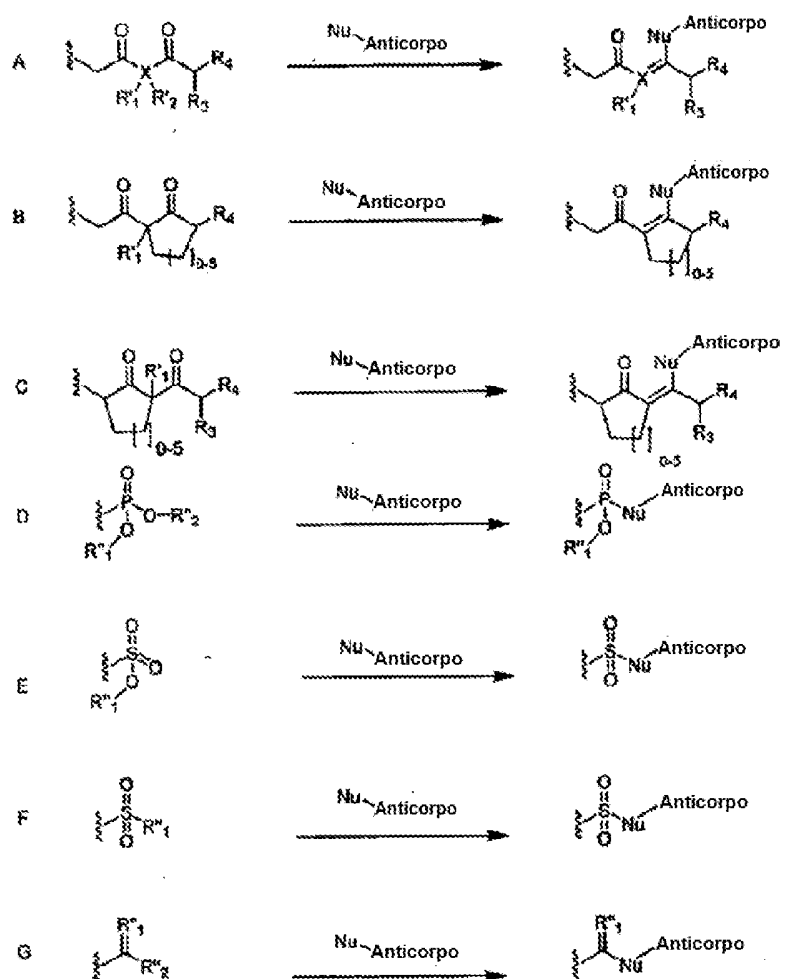


FIGURA 11

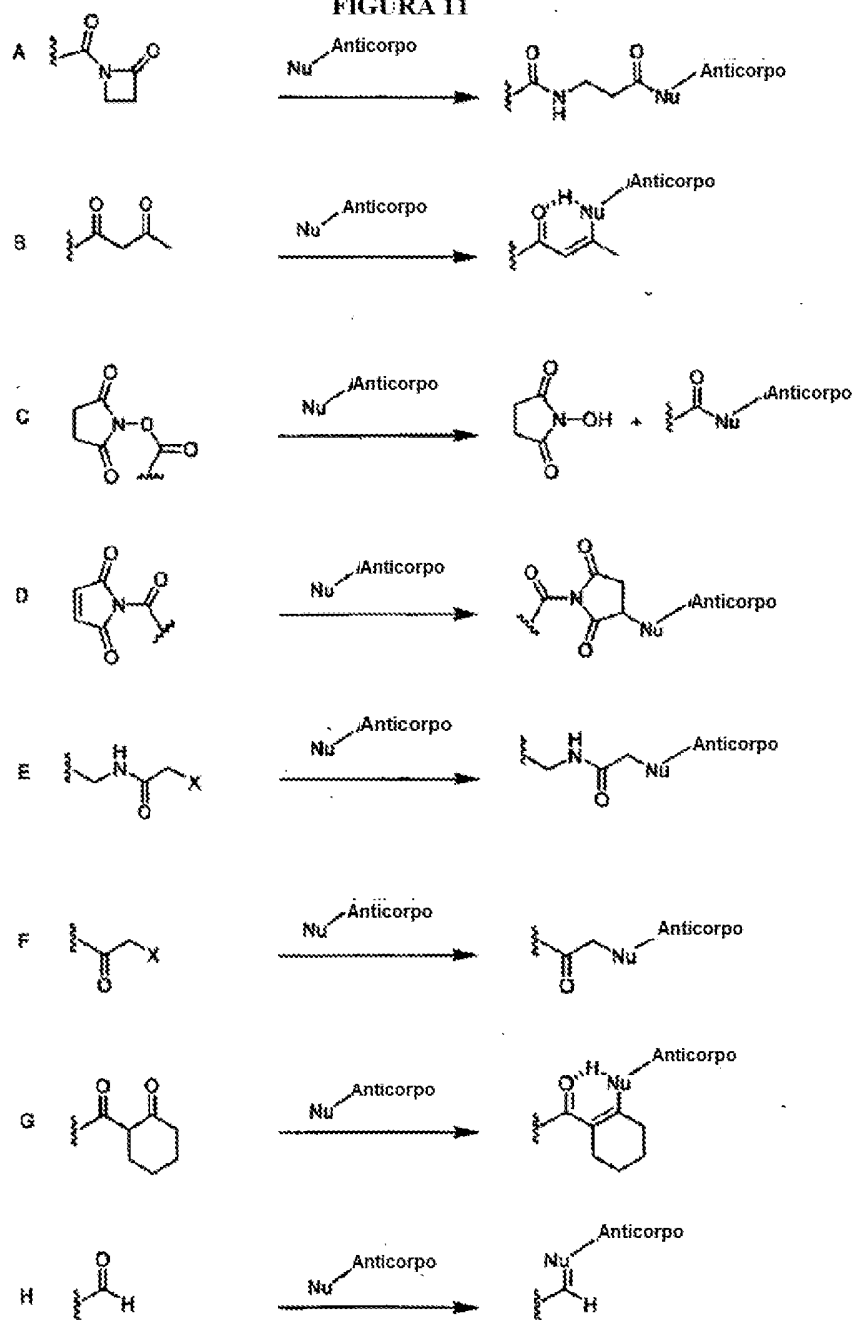


FIGURA 13

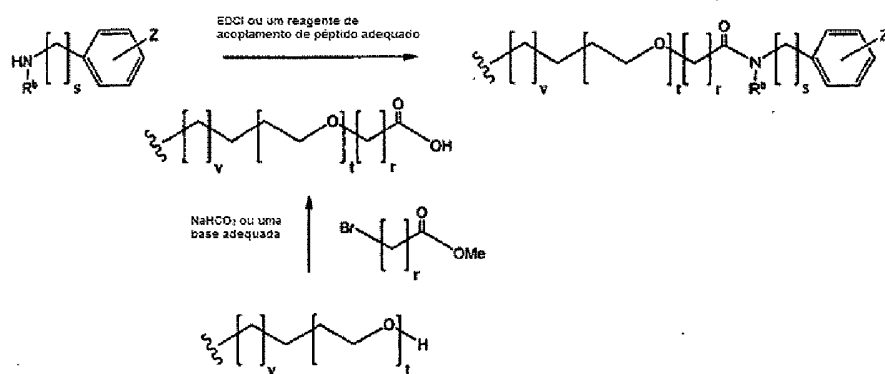


FIGURA 14

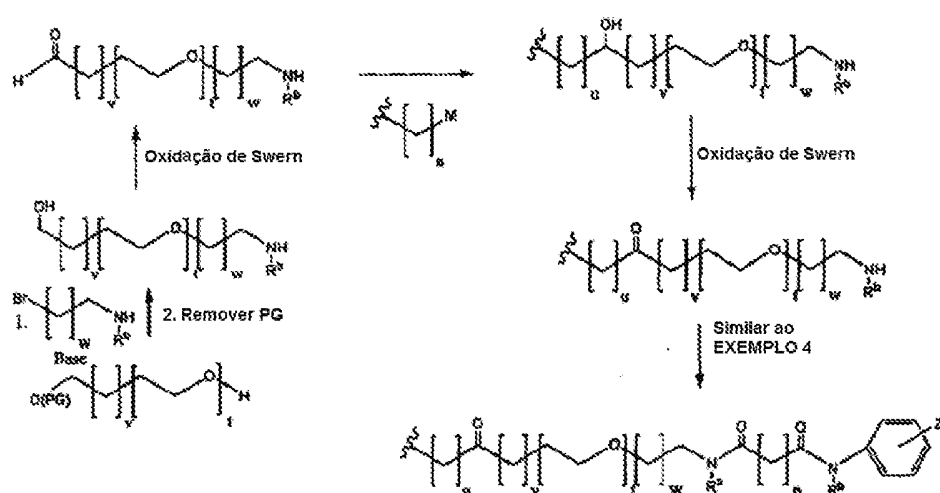


FIGURA 15

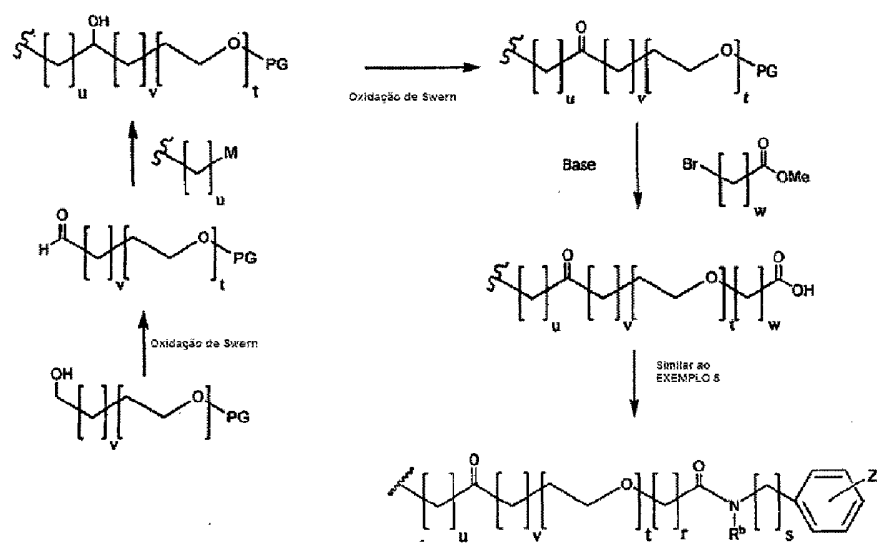


FIGURA 16

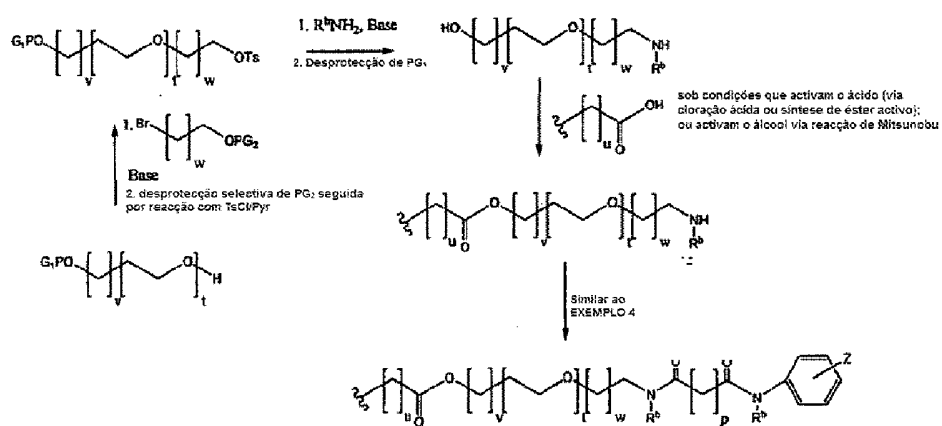


FIGURA 17

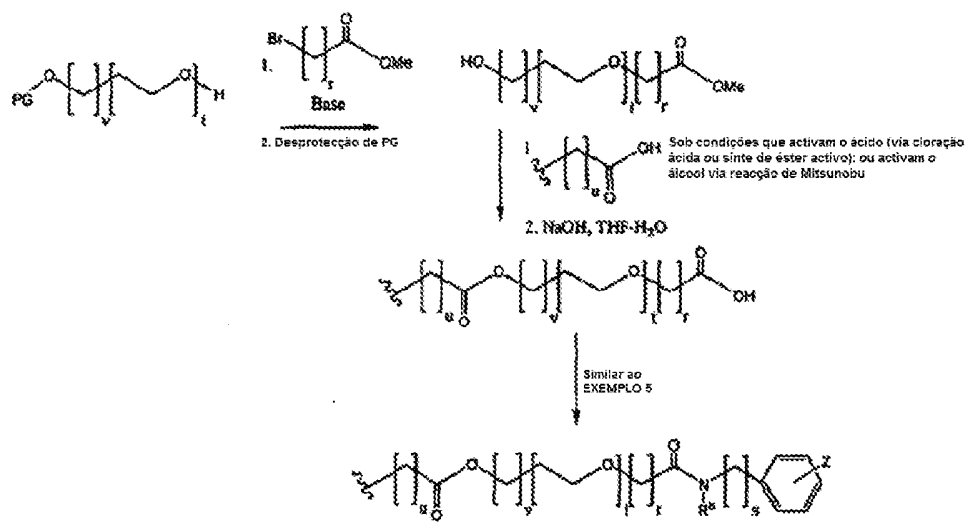


FIGURA 18

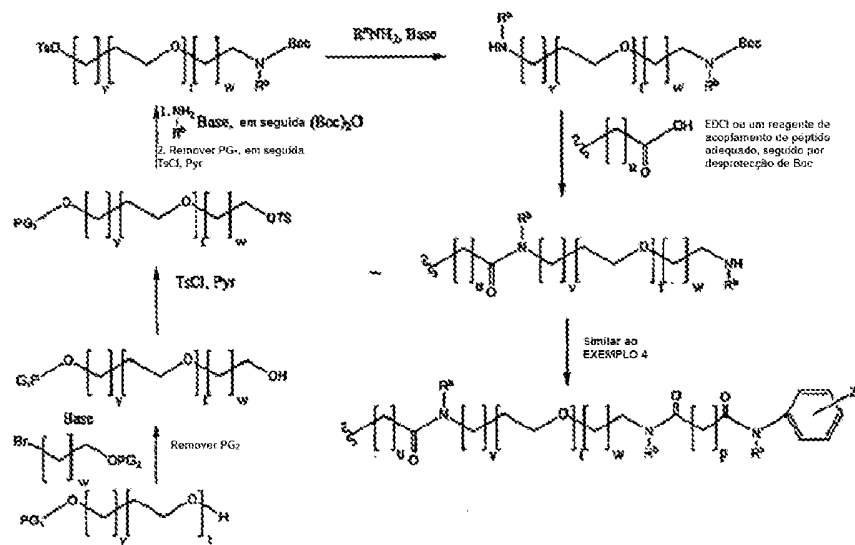


FIGURA 19

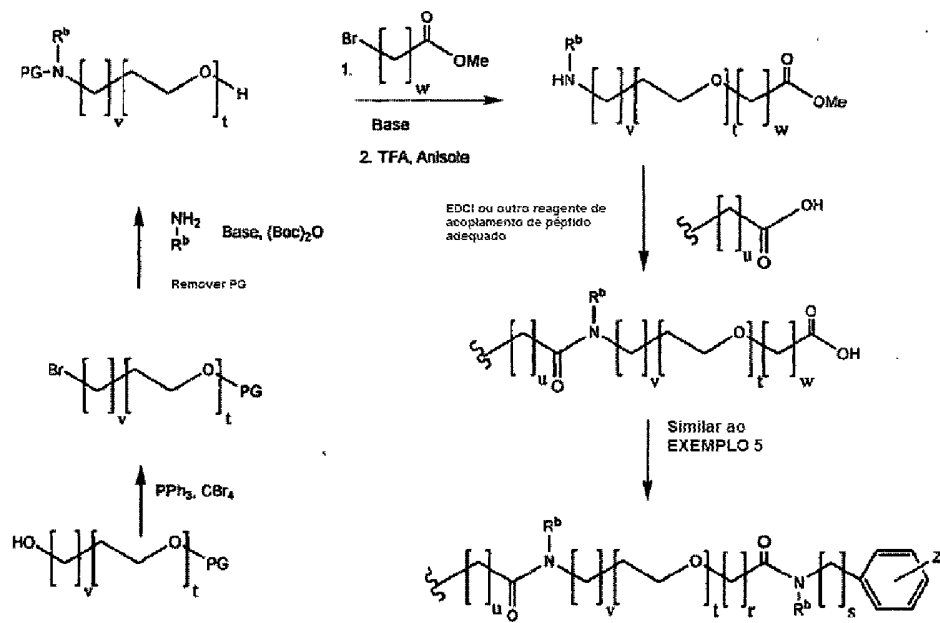


FIGURA 20

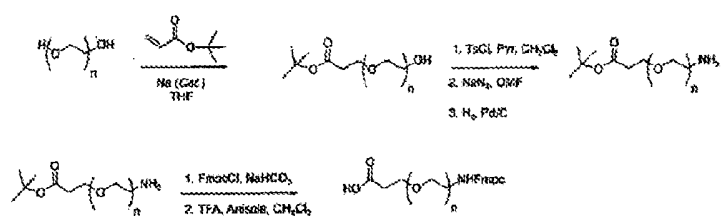


FIGURA 21

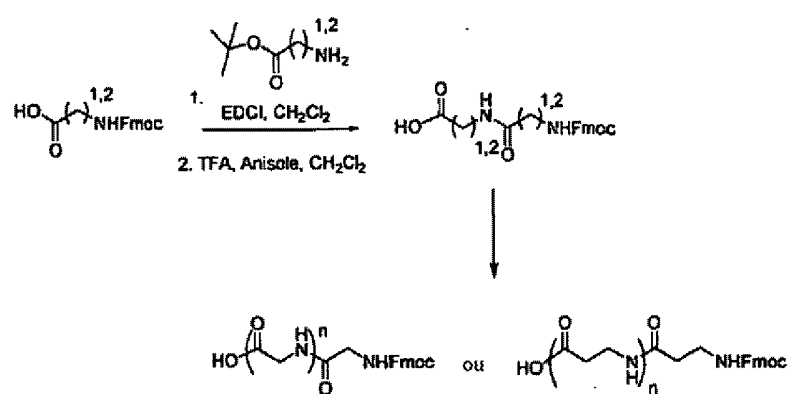


FIGURA 22

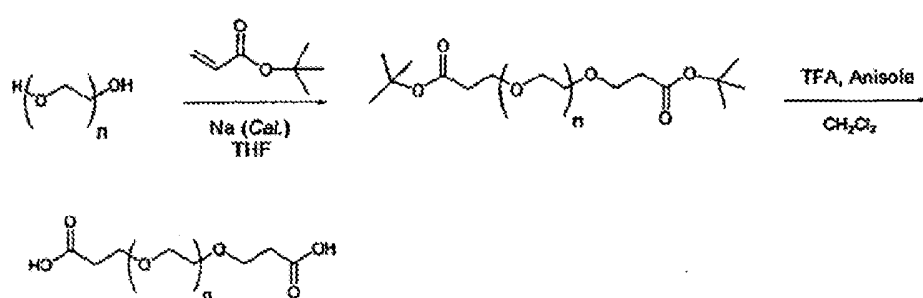


FIGURA 23

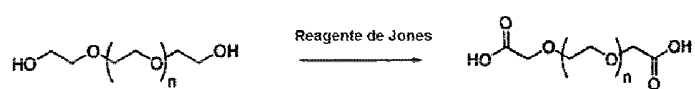


FIGURA 24

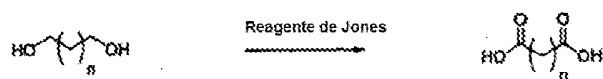


FIGURA 25

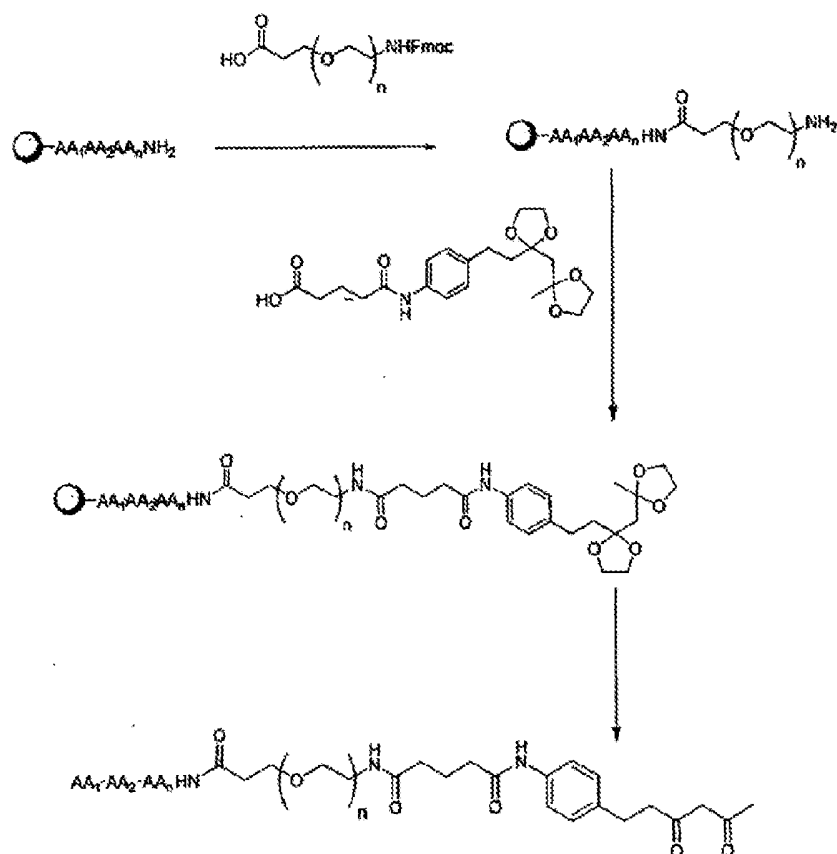


FIGURA 26

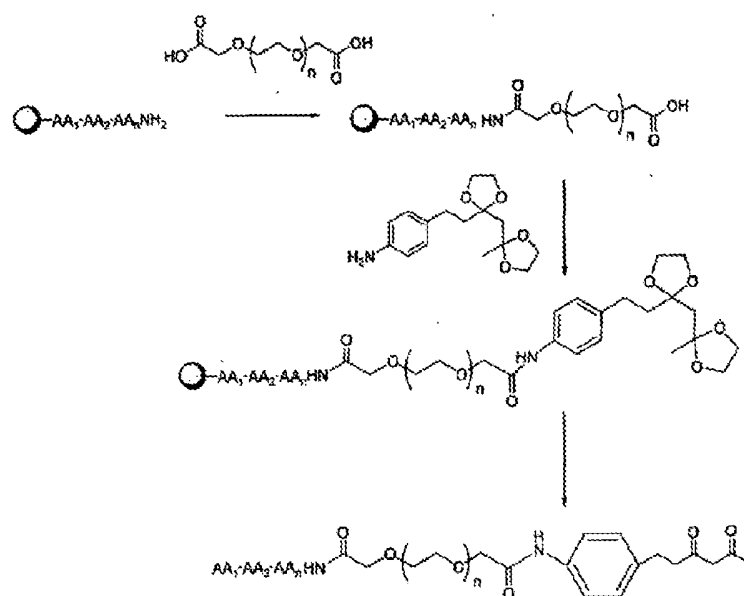


FIGURA 27

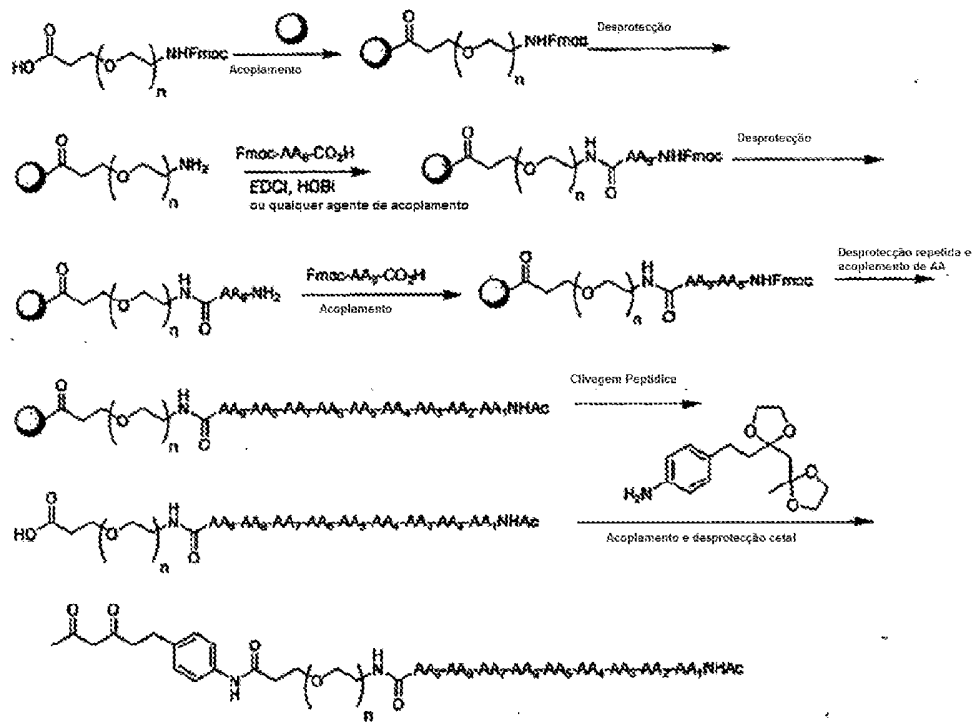


FIGURA 28

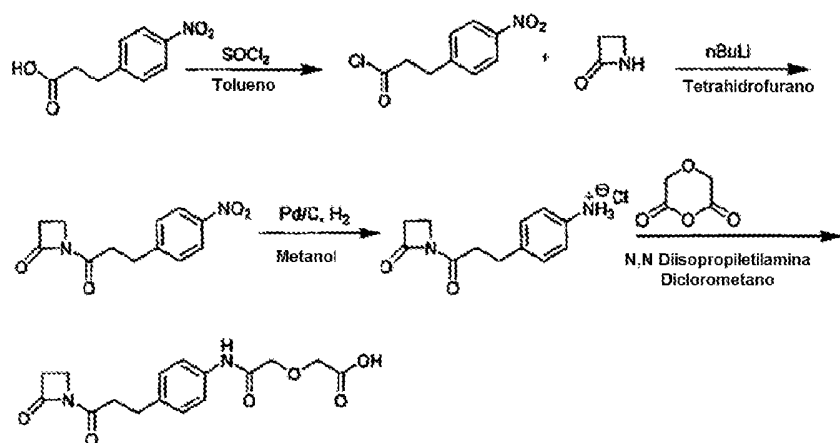


FIGURA 29

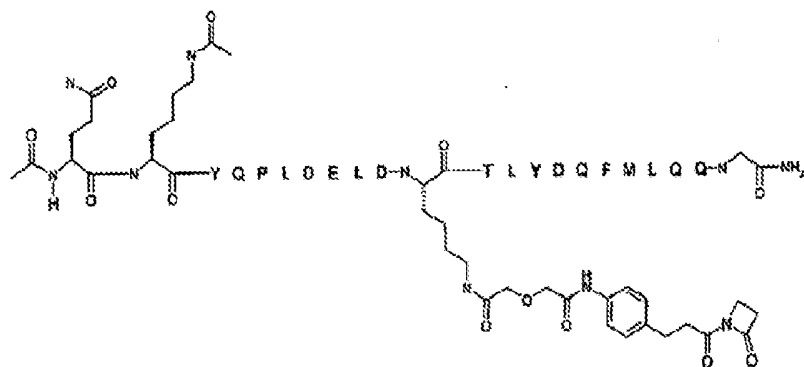


FIGURA 30

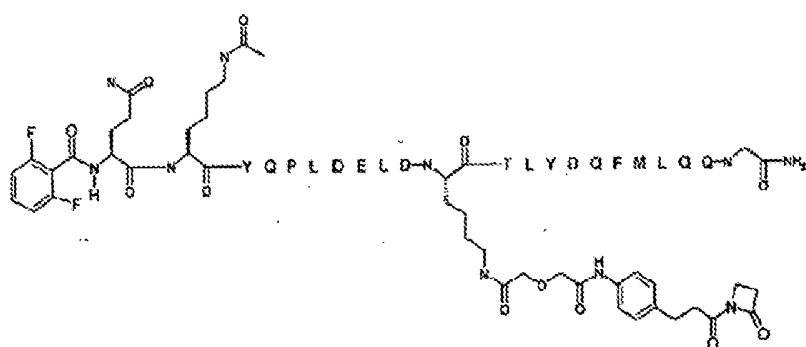


FIGURA 31

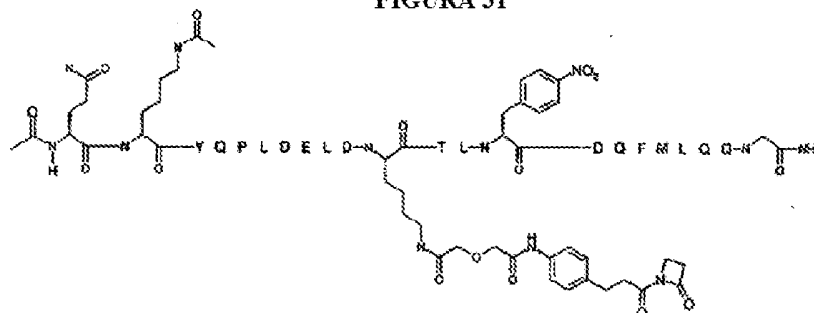


FIGURA 32

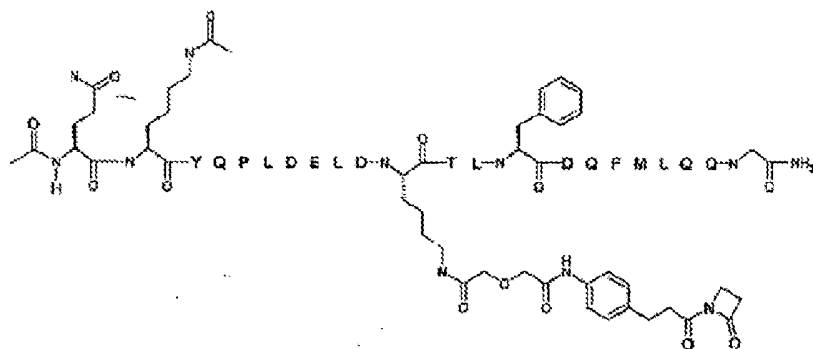




Figura 35

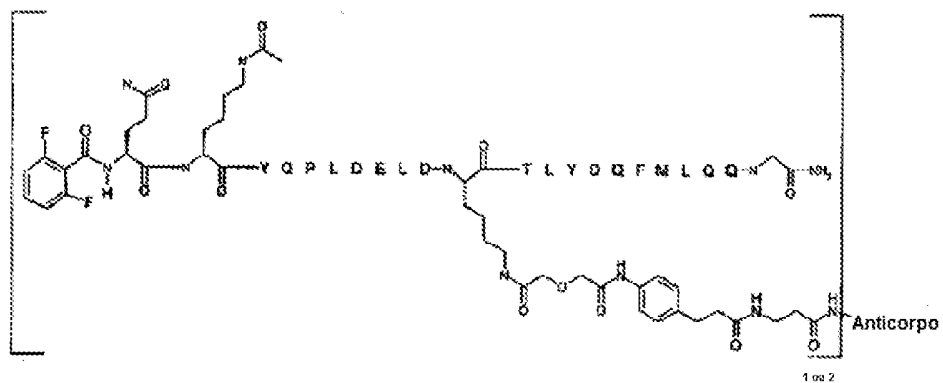


Figura 36

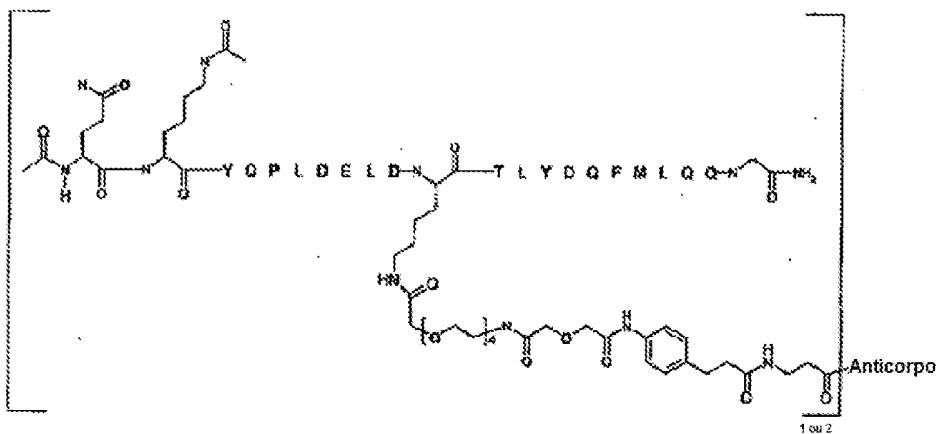


Figura 37

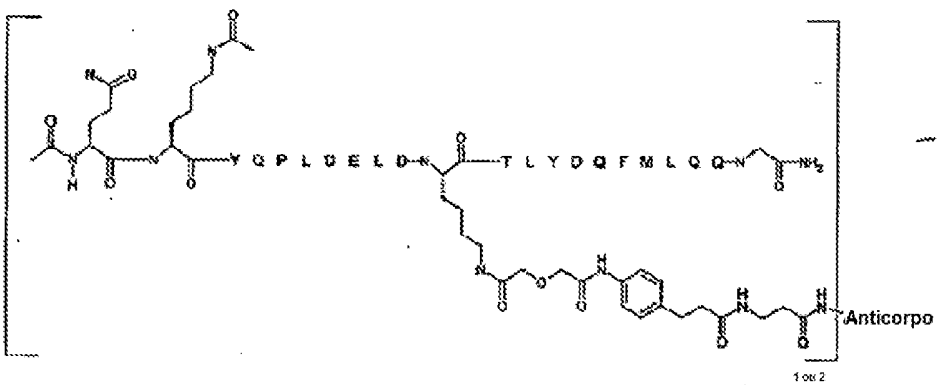


Figura 38

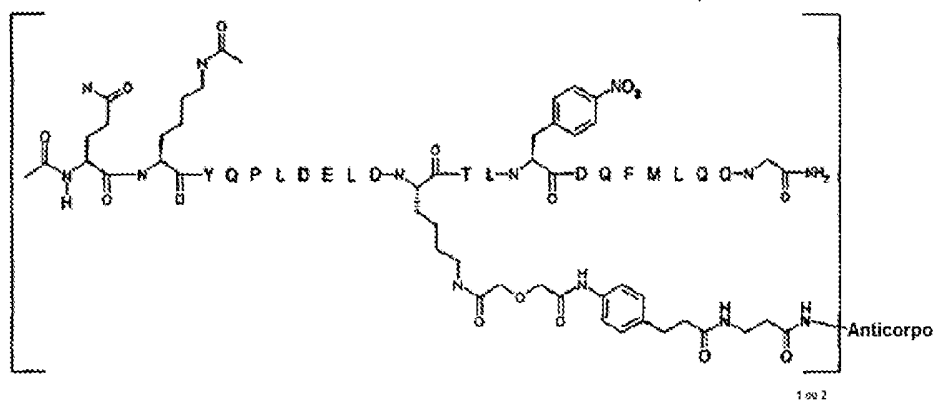


Figura 39

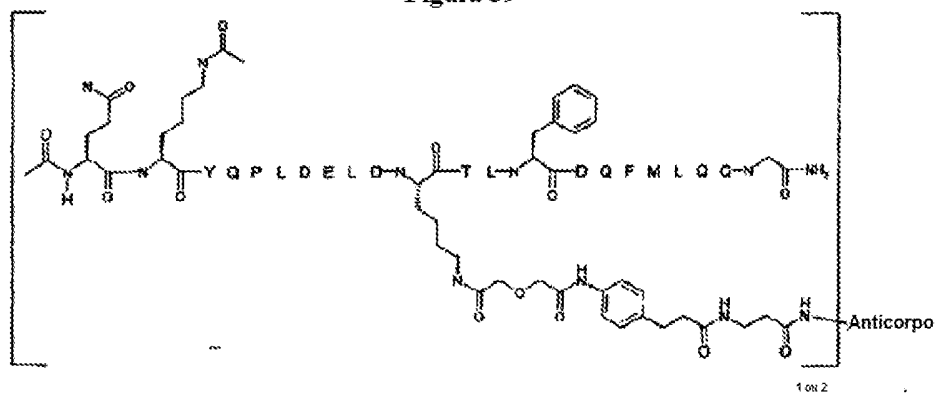


Figura 40

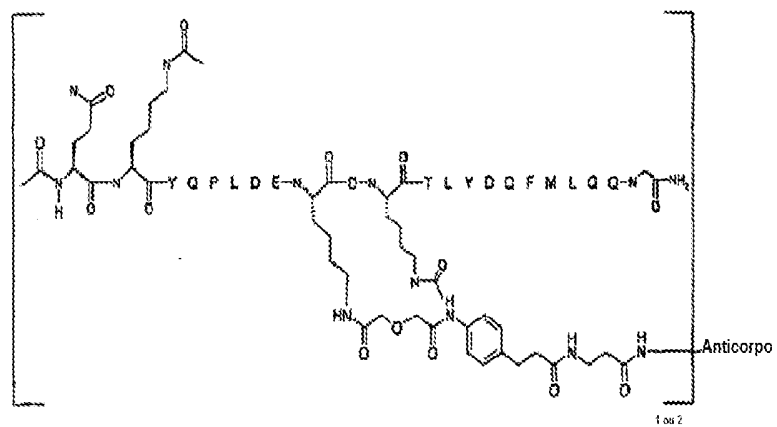


Figura 41

