



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

(21) BR 112021010799-1 A2



(22) Data do Depósito: 03/12/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 24/08/2021

(54) Título: TERAPIA COMBINADA COM RADIOIMUNOCONJUGADOS E INIBIDOR DO PONTO DE VERIFICAÇÃO

(51) Int. Cl.: A61K 51/10; A61P 35/00; A61P 35/04; A61P 37/04; C07K 16/28.

(30) Prioridade Unionista: 03/12/2018 US 62/774,847.

(71) Depositante(es): FUSION PHARMACEUTICALS INC..

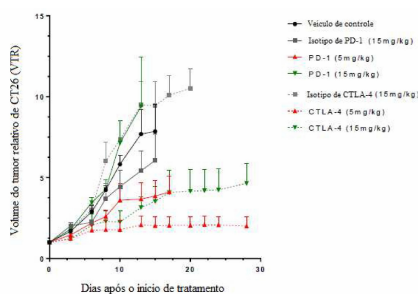
(72) Inventor(es): JULIE METCALF; NATALIE GRINSHEIN; MEIDUO HU; JOHN FITZMAURICE VALLIANT; ERIC STEVEN BURAK.

(86) Pedido PCT: PCT IB2019001342 de 03/12/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/115556 de 11/06/2020

(85) Data da Fase Nacional: 02/06/2021

(57) Resumo: TERAPIA COMBINADA COM RADIOIMUNOCONJUGADOS E INIBIDOR DO PONTO DE VERIFICAÇÃO. Terapias combinadas compreendendo a administração de radioimunoconjugados e um ou mais de inibidores do ponto de verificação.



TERAPIA COMBINADA COM RADIOIMUNOCONJUGADOS E INIBIDOR DO
PONTO DE VERIFICAÇÃO

PEDIDO RELACIONADO

[0001] O presente pedido reivindica prioridade ao Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 62/774.847 depositado em 3 de dezembro de 2018, cujo conteúdo total é incorporado nesse documento por referência para todos as finalidades.

ANTECEDENTES

[0002] As células cancerígenas empregam uma variedade de mecanismos para escapar da vigilância imunológica, incluindo a supressão da ativação das células T.

[0003] O sistema imunológico dos mamíferos depende de moléculas do ponto de verificação para distinguir células normais de células estranhas. Moléculas do ponto de verificação, expressadas em certas células imunes, precisam ser ativadas ou inativadas para iniciar uma resposta imunológica. A inibição das proteínas do ponto de verificação resulta no aumento da ativação do sistema imunológico.

[0004] A inibição do ponto de verificação foi explorada como um método de imunoterapia para o câncer. A inibição das proteínas do ponto de verificação pode ativar as células T e permitir que ataquem as células cancerígenas. No entanto, a inibição do ponto de verificação pode permitir que o sistema imunológico ataque algumas células normais do corpo, o que pode levar a efeitos colaterais graves. Além disso, alguns inibidores do ponto de verificação exibiram apenas eficácia modesta na clínica. Continua a ser necessário melhorar os tratamentos do câncer. Em particular, há necessidade de aumentos na eficácia, que não potencializem a toxicidade no paciente.

SUMÁRIO

[0005] A presente revelação abrange a percepção de que a combinação da inibição de proteínas do ponto de verificação com uma terapia que visa danos às células cancerígenas pode fornecer uma terapia menos tóxica com eficácia melhorada. A decadência radioativa pode causar danos físicos diretos (tais como quebras de DNA de fita simples ou dupla) ou danos indiretos (tais como efeitos de *bystander* ou de *crossfire*) às biomoléculas que constituem uma célula. A presente revelação combina radioimunocombinados direcionados a células cancerígenas com inibição do ponto de verificação para induzir ou melhorar uma resposta imunológica a um tumor. Em algumas modalidades, as terapias combinadas reveladas melhoram ou tratam o câncer.

[0006] Em um aspecto, são fornecidos métodos de indução de uma resposta imunológica a um tumor em um mamífero, os referidos métodos compreendendo: (i) administrar ao mamífero um radioimunocombinado, em que o mamífero recebeu ou está recebendo um ou mais de inibidores do ponto de verificação; (ii) administrar ao mamífero um ou mais de inibidores do ponto de verificação, em que o mamífero recebeu ou está recebendo um radioimunocombinado; ou (iii) administrar ao mamífero um ou mais de inibidores do ponto de verificação ao mesmo tempo que administrar um radioimunocombinado ao mamífero.

[0007] Em algumas modalidades, o referido método compreende a administração a um mamífero de um ou mais de inibidores do ponto de verificação, em que o mamífero recebeu ou está recebendo um radioimunocombinado. Em algumas modalidades, um ou mais de inibidores do ponto de verificação

são administrados em uma dose menos eficaz. Em algumas modalidades, o radioimunoconjugado é administrado em uma dose menos eficaz. Em algumas modalidades, um ou mais de inibidores do ponto de verificação e o radioimunoconjugado são administrados em doses menos eficazes.

[0008] Em algumas modalidades, o radioimunoconjugado compreende (i) uma porção de direcionamento, (ii) um ligante e (iii) uma fração quelante ou um complexo de metal de uma porção quelante.

[0009] Em algumas modalidades, a porção de direcionamento é capaz de se ligar a um antígeno associado a tumor. Em algumas modalidades, o antígeno associado ao tumor é um antígeno específico do tumor.

[0010] Em algumas modalidades, a porção de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

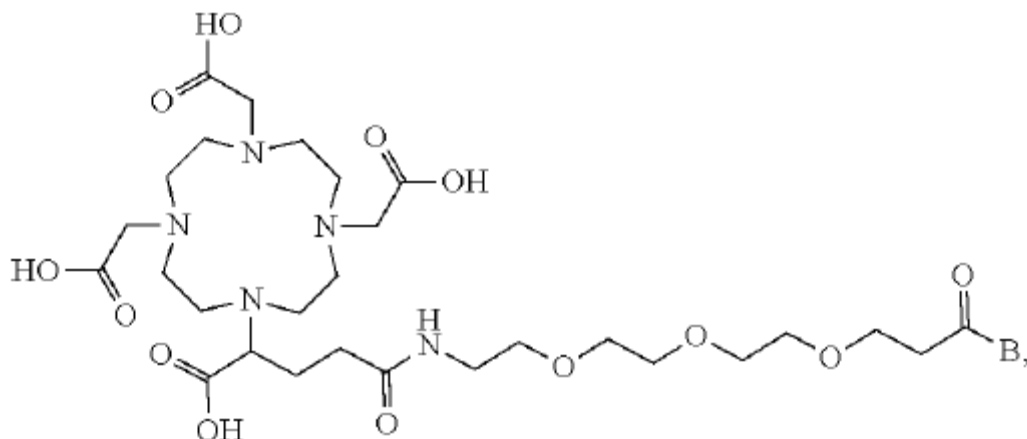
[0011] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo é um anticorpo de IGF-1R ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

[0012] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo é um anticorpo de endosialina (TEM-1) ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

[0013] Em algumas modalidades, o radioimunoconjugado compreende um complexo de metal de uma porção quelante. Em algumas modalidades, o complexo de metal compreende um radionuclídeo. Em algumas modalidades, o radionuclídeo é um emissor alfa, por exemplo, um emissor alfa selecionado do grupo que consiste em Astatina-211 (^{211}At), Bismuto-212 (^{212}Bi), Bismuto-213 (^{213}Bi), Actínio-225 (^{225}Ac), Rádio-223 (^{223}Ra), Chumbo-212 (^{212}Pb), Tório-227 (^{227}Th) e Térbio-149

(^{149}Tb). Em algumas modalidades, o radionuclídeo é ^{225}Ac .

[0014] Em algumas modalidades, o radioimunoconjugado compreende a seguinte estrutura:



em que B é a porção de direcionamento.

[0015] Em algumas modalidades, um ou mais de inibidores do ponto de verificação compreende(m) um inibidor de PD-1. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 é um anticorpo.

[0016] Em algumas modalidades, um ou mais de inibidores do ponto de verificação compreendem um inibidor de CTLA-4. Em algumas modalidades, o inibidor de CTLA-4 é um anticorpo.

[0017] Em algumas modalidades, um ou mais de inibidores do ponto de verificação compreendem um inibidor de PD-1 e um inibidor de CTLA-4.

[0018] Em algumas modalidades, o mamífero é um humano.

[0019] Em algumas modalidades, o mamífero é diagnosticado com câncer.

[0020] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado do grupo que compreende: câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pâncreas, câncer de cabeça e pescoço, câncer de próstata, câncer colorretal, sarcoma, carcinoma

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

[0021] Em algumas modalidades, o mamífero tem pelo menos um tumor sólido.

[0022] Em algumas modalidades, a referida administração resulta em um efeito terapêutico. Em algumas modalidades, o referido efeito terapêutico compreende uma diminuição no volume do tumor, um volume do tumor estável ou uma taxa reduzida de aumento no volume do tumor. Em algumas modalidades, o referido efeito terapêutico compreende uma diminuição da incidência de recorrência ou metástase.

[0023] Em algumas modalidades, a porção de direcionamento é capaz de se ligar a um antígeno associado ao tumor e o referido efeito terapêutico compreende um aumento nas células T específicas para o antígeno associado ao tumor. Em algumas modalidades, o referido aumento nas células T ocorre no tumor. Em algumas modalidades, o referido aumento nas células T no tumor é relativo às células T no baço.

[0024] Em algumas modalidades, a referida administração resulta em pelo menos 15% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

[0025] Em algumas modalidades, a referida administração resulta em pelo menos 20% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

[0026] Em algumas modalidades, a referida administração resulta em pelo menos 25% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

[0027] Em algumas modalidades, a referida administração resulta em pelo menos 30% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

[0028] Em algumas modalidades, em que a referida administração resulta em pelo menos 35% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

[0029] Em algumas modalidades, a referida administração resulta em pelo menos 40% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

[0030] Em algumas modalidades, a referida administração resulta em pelo menos 45% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

[0031] Em algumas modalidades, a referida administração resulta em pelo menos 50% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

[0032] Em algumas modalidades, a referida administração resulta em pelo menos 55% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

[0033] Em algumas modalidades, a referida administração resulta em pelo menos 60% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

[0034] Em algumas modalidades, a referida administração resulta em pelo menos 65% da população total de células T em

uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

[0035] Em algumas modalidades, a referida administração resulta em pelo menos 70% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

[0036] Em algumas modalidades, a amostra é uma amostra de tumor.

DEFINIÇÕES

TERMOS QUÍMICOS:

[0037] O termo “acila”, como usado nesse documento, representa um hidrogênio ou um grupo alquila (por exemplo, um grupo haloalquila), como definido nesse documento, que é ligado ao grupo molecular precursor através de um grupo carbonila, como definido nesse documento, e é exemplificado por formila (isto é, um grupo carboxialdeído), acetila, trifluoroacetila, propionila, butanoila e semelhantes. Grupos acila não substituídos de exemplo incluem de 1 a 7, de 1 a 11 ou de 1 a 21 carbono(s). Em algumas modalidades, o grupo alquila é ainda substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituinte(s), conforme descrito nesse documento.

[0038] O termo “alquila”, como usado nesse documento, inclui grupos saturados de cadeia linear e cadeia ramificada de 1 a 20 carbonos (por exemplo, de 1 a 10 ou de 1 a 6), a menos que especificado de outra forma. Os grupos alquila são exemplificados por metila, etila, n- e iso-propila, n-, sec, iso- e terc-butila, neopentila e semelhantes, e podem ser opcionalmente substituídos por um, dois, três ou, em no caso de grupos alquila de dois carbonos ou mais, quatro substituintes independentemente selecionados do grupo que

consiste em: (1) alcoxi C_{1-6} ; (2) alquilssulfinila C_{1-6} ; (3) amino, como definido nesse documento (por exemplo, amino não substituído (isto é, $-NH_2$) ou um amino substituído (isto é, $-N(R^{N1})_2$, em que R^{N1} é como definido para amino); (4) aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-6} ; (5) azida; (6) halo; (7) (heterociclila C_{2-9}) oxi; (8) hidroxila, opcionalmente substituído com um grupo protetor de O ; (9) nitro; (10) oxo (por exemplo, carboxialdeído ou acila); (11) espirociclila C_{1-7} ; (12) tioalcoxi; (13) tiol; (14) $-CO_2R^{A'}$, opcionalmente substituído com um grupo protetor de O e em que $R^{A'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a) alquila C_{1-20} (por exemplo, alquila C_{1-6}), (b) alquenila C_{2-20} (por exemplo, alquenila C_{2-6}), (c) arila C_{6-10} , (d) hidrogênio, (e) $alqC_{1-6}$ -arila C_{6-10} , (f) amino-alquila C_{1-20} , (g) polietilenoglicol de $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, ou de 1 a 10), e R' é H ou alquila C_{1-20} , e (h) amino-polietilenoglicol de $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituído; (15) $-C(O)NR^{B'}R^{C'}$, em que cada um de $R^{B'}$ e $R^{C'}$ é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) alquila C_{1-6} , (c) arila C_{6-10} , e (d) $alqC_{1-6}$ -arila C_{6-10} ; (16) $SO_2R^{D'}$, em que $R^{D'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a) alquila C_{1-6} , (b) arila C_{6-10} , (c) $alqC_{1-6}$ -arila C_{6-10} , e (d) hidroxila; (17) -

$\text{SO}_2\text{NR}^{\text{E}'}\text{R}^{\text{F}'}$, em que cada um de $\text{R}^{\text{E}'}$ e $\text{R}^{\text{F}'}$ é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) alquila C_{1-6} , (c) arila C_{6-10} e (d) alqC_{1-6} -arila C_{6-10} ; (18) - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{G}'}$, em que $\text{R}^{\text{G}'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a) alquila C_{1-20} (por exemplo, alquila C_{1-6}), (b) alquenila C_{2-20} (por exemplo, alquenila C_{2-6}), (c) arila C_{6-10} , (d) hidrogênio, (e) alqC_{1-6} -arila C_{6-10} , (f) amino-alquila C_{1-20} , (g) polietilenoglicol de $-(\text{CH}_2)_{s2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{OR}'$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, ou de 1 a 10), e R' é H ou alquila C_{1-20} , e (h) amino-polietilenoglicol de $-\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{NR}^{\text{N}1}$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e cada $\text{R}^{\text{N}1}$ é, independentemente, hidrogênio ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituído; (19) $-\text{NR}^{\text{H}'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{I}'}$, em que $\text{R}^{\text{H}'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a1) hidrogênio e (b1) alquila C_{1-6} , e $\text{R}^{\text{I}'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a2) alquila C_{1-20} (por exemplo, alquila C_{1-6}), (b2) alquenila C_{2-20} (por exemplo, alquenila C_{2-6}), (c2) arila C_{6-10} , (d2) hidrogênio, (e2) alqC_{1-6} -arila C_{6-10} , (f2) amino-alquila C_{1-20} , (g2) polietilenoglicol de $-(\text{CH}_2)_{s2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{OR}'$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, ou de 1 a 10), e R' é H ou alquila C_{1-20} , e (h2) amino-polietilenoglicol de $-\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{NR}^{\text{N}1}$, em que $s1$ é um número

inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s_2 e s_3 , independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituído; (20) $-NR^{J'}C(O)OR^{K'}$, em que $R^{J'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a1) hidrogênio e (b1) alquila C_{1-6} , e $R^{K'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a2) alquila C_{1-20} (por exemplo, alquila C_{1-6}), (b2) alquenila C_{2-20} (por exemplo, alquenila C_{2-6}), (c2) arila C_{6-10} , (d2) hidrogênio, (e2) $alqC_{1-6}$ -arila C_{6-10} , (f2) amino-alquila C_{1-20} , (g2) polietilenoglicol de $-(CH_2)_{s_2}(OCH_2CH_2)_{s_1}(CH_2)_{s_3}OR'$, em que s_1 é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s_2 e s_3 , independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, ou de 1 a 10), e R' é H ou alquila C_{1-20} , e (h2) amino-polietilenoglicol de $-NR^{N1}(CH_2)_{s_2}(CH_2CH_2O)_{s_1}(CH_2)_{s_3}NR^{N1}$, em que s_1 é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de s_2 e s_3 , independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituído; e (21) amidina. Em algumas modalidades, cada um desses grupos pode ser ainda substituído conforme descrito nesse documento. Por exemplo, o grupo alquileno de um alcarila C1 pode ser adicionalmente substituído por um grupo oxo para fornecer o respectivo substituinte ariloil.

[0039] O termo "alquileno" e o prefixo "alq-", como usado nesse documento, representam um grupo hidrocarboneto divalente saturado derivado de um hidrocarboneto saturado de

cadeia linear ou ramificada pela remoção de dois átomos de hidrogênio e é exemplificado por metileno, etileno, isopropileno, e semelhantes. O termo “alquileno C_{x-y} ” e o prefixo “alq C_{x-y} ” representam grupos alquileno tendo entre os carbonos x e y. Os valores exemplificativos para x são 1, 2, 3, 4, 5 e 6, e os valores exemplificativos para y são 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, ou 20 (por exemplo, alquileno C_{1-6} , C_{1-10} , C_{2-20} , C_{2-6} , C_{2-10} ou C_{2-20}). Em algumas modalidades, o alquileno pode ser ainda substituído com 1, 2, 3 ou 4 grupo(s) substituinte(s), como definido nesse documento para um grupo alquila.

[0040] O termo “alquenila”, como usado nesse documento, representa grupos monovalentes de cadeia linear ou ramificada de, a menos que especificado de outra forma, de 2 a 20 carbonos (por exemplo, de 2 a 6 ou de 2 a 10 carbonos) contendo um ou mais de ligações duplas carbono-carbono e é exemplificado por etenila, 1-propenila, 2-propenila, 2-metil-1-propenila, 1-butenila, 2-butenila e semelhantes. As alquenilas incluem isômeros cis e trans. Grupos alquenila podem ser opcionalmente substituídos com 1, 2, 3 ou 4 grupo(s) substituinte(s) que é(são) selecionado(s), independentemente, de amino, arila, cicloalquila ou heterociclila (por exemplo, heteroarila), como definido nesse documento, ou qualquer um dos grupos substituintes de alquila exemplificativos descritos nesse documento.

[0041] O termo “alquinila”, como usado nesse documento, representa grupos monovalentes de cadeia linear ou ramificada de 2 a 20 átomos de carbono (por exemplo, de 2 a 4, de 2 a 6 ou de 2 a 10 carbonos) contendo uma ligação tripla carbono-carbono e é exemplificado por etinila, 1-

propinila e semelhantes. Os grupos alquinila podem ser opcionalmente substituídos com 1, 2, 3 ou 4 grupo(s) substituinte(s) que é(são) selecionado(s), independentemente, de arila, cicloalquila ou heterociclila (por exemplo, heteroarila), como definido nesse documento, ou qualquer um dos grupos substituintes de alquila exemplificativos descritos nesse documento.

[0042] O termo "amino", como usado nesse documento, representa $-N(R^{N1})_2$, em que cada R^{N1} é, independentemente, H, OH, NO_2 , $N(R^{N2})_2$, SO_2OR^{N2} , SO_2R^{N2} , SOR^{N2} , um grupo protetor de N, alquila, alquenila, alquinila, alcoxi, arila, alcarila, cicloalquila, alccicloalquila, carboxialquila (por exemplo, opcionalmente substituído com um grupo protetor de O, tal como grupos arilalcoxicarbonil aopcionalmente substituídos ou qualquer um descrito nesse documento), sulfoalquila, acila (por exemplo, acetila, trifluoroacetila, ou outros descritos nesse documento), alcoxicarbonilalquila (por exemplo, opcionalmente substituído com um grupo protetor de O, tais como grupos arilalcoxicarbonila opcionalmente substituídos ou qualquer um descrito nesse documento), heterociclila (por exemplo, heteroarila), ou alcheterociclila (por exemplo, alcheteroarila), em que cada um desses grupos R^{N1} citados podem ser opcionalmente substituídos, conforme definido nesse documento para cada grupo; ou dois R^{N1} combinam-se para formar um heterociclila ou um grupo protetor de N, e em que cada R^{N2} é, independentemente, H, alquila ou arila. Os grupos amino podem ser grupos amino não substituídos (isto é, $-NH_2$) ou amino substituídos (isto é, $-N(R^{N1})_2$). Em uma modalidade preferencial, amino é $-NH_2$ ou $-NHR^{N1}$, em que R^{N1} é,

independentemente, OH, NO₂, NH₂, NR^{N2}₂, SO₂OR^{N2}, SO₂R^{N2}, SOR^{N2}, alquila, carboxialquila, sulfoalquila, acila (por exemplo, acetila, trifluoroacetila ou outros descritos nesse documento), alcóxicarbonilalquila (por exemplo, t-butoxicarbonilalquila) ou arila, e cada R^{N2} pode ser H, alquila C₁₋₂₀ alkyl (por exemplo, alquila C₁₋₆), ou arila C₆₋₁₀.

[0043] O termo "aminoácido", como descrito nesse documento, refere-se a uma molécula com uma cadeia lateral, um grupo amino e um grupo ácido (por exemplo, um grupo carboxi de -CO₂H ou um grupo sulfo de -SO₃H), em que o aminoácido está ligado ao grupo molecular precursor pela cadeia lateral, grupo amino ou grupo ácido (por exemplo, a cadeia lateral). Em algumas modalidades, o aminoácido é ligado ao grupo molecular precursor por um grupo carbonila, em que a cadeia lateral ou o grupo amino está ligada(o) ao grupo carbonila. Cadeias laterais exemplificativas incluem alquila, arila, heterociclila, alcarila, alqueterociclila, aminoalquila, carbamoilalquila e carboxialquila opcionalmente substituídos. Aminoácidos exemplificativos incluem alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, hidroxinorvalina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, norvalina, ornitina, fenilalanina, prolina, pirrolisina, selenocisteína, serina, taurina, treonina, triptofano, tirosina e valina. Os grupos de aminoácidos podem ser opcionalmente substituídos com um, dois, três ou, no caso de grupos de aminoácidos de dois carbonos ou mais, quatro substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em: (1) alcóxi C₁₋₆; (2) alquilssulfinila C₁₋₆; (3)

amino, como definido nesse documento (por exemplo, amino não substituído (isto é, -NH_2) ou um amino substituído (isto é, $\text{-N(R}^{\text{N1}})_2$, em que R^{N1} é como definido para amino); (4) aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-6} ; (5) azido; (6) halo; (7) (heterociclil C_{2-9})oxi; (8) hidroxil; (9) nitro; (10) oxo (por exemplo, carboxialdeído ou acila); (11) espirociclila C_{1-7} ; (12) tioalcoxi; (13) tiol; (14) $\text{-CO}_2\text{R}^{\text{A'}}$, em que $\text{R}^{\text{A'}}$ é selecionado do grupo que consiste em (a) alquila C_{1-20} (por exemplo, alquila C_{1-6}), (b) alquenila C_{2-20} (por exemplo, alquenila C_{2-6}), (c) arila C_{6-10} , (d) hidrogênio, (e) alq C_{1-6} -arila C_{6-10} , (f) amino-alquila C_{1-20} , (g) polietilenoglicol de $\text{-(CH}_2\text{)}_{s2}\text{(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_{s1}\text{(CH}_2\text{)}_{s3}\text{OR}^{\text{'}}$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e $\text{R}^{\text{'}}$ é H ou alquila C_{1-20} , e (h) amino-polietilenoglicol de $\text{-NR}^{\text{N1}}\text{(CH}_2\text{)}_{s2}\text{(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_{s1}\text{(CH}_2\text{)}_{s3}\text{NR}^{\text{N1}}$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituído; (15) $\text{-C(O)NR}^{\text{B'RC'}}$, em que cada um de $\text{R}^{\text{B'}}$ and $\text{R}^{\text{C'}}$ é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) alquila C_{1-6} , (c) arila C_{6-10} , e (d) alq C_{1-6} -arila C_{6-10} ; (16) $\text{-SO}_2\text{R}^{\text{D'}}$, em que $\text{R}^{\text{D'}}$ é selecionado do grupo que consiste em (a) alquila C_{1-6} , (b) arila C_{6-10} , (c) aril C_{1-6} -alq C_{6-10} , e (d) hidroxil; (17) $\text{-SO}_2\text{NR}^{\text{E'RF'}}$, em que cada um de $\text{R}^{\text{E'}}$ e $\text{R}^{\text{F'}}$ é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) alquila C_{1-6} , (c) arila C_{6-10} e (d) alq C_{1-6} - arila C_{6-10} ; (18) $\text{-C(O)R}^{\text{G'}}$, em que $\text{R}^{\text{G'}}$ é

selecionado do grupo que consiste em (a) alquila C_{1-20} (por exemplo, alquila C_{1-6}), (b) alquênica C_{2-20} (por exemplo, alquênica C_{2-6}), (c) arila C_{6-10} , (d) hidrogênio, (e) alq C_{1-6} -arila C_{6-10} , (f) amino-alquila C_{1-20} , (g) polietilenoglicol de $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e R' é H ou alquila C_{1-20} , e (h) amino-polietilenoglicol de $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituído; (19) $-NR^{H'}C(O)R^{I'}$, em que $R^{H'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a1) hidrogênio e (b1) alquila C_{1-6} , e $R^{I'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a2) alquila C_{1-20} (por exemplo, alquila C_{1-6}), (b2) alquênica C_{2-20} (por exemplo, alquênica C_{2-6}), (c2) arila C_{6-10} , (d2) hidrogênio, (e2) alq C_{1-6} -arila C_{6-10} , (f2) amino-alquila C_{1-20} , (g2) polietilenoglicol de $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, ou de 1 a 10), e R' é H ou alquila C_{1-20} , e (h2) amino-polietilenoglicol de $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6,

ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituído; (20) $-NR^{J'}C(O)OR^{K'}$, em que $R^{J'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a1) hidrogênio e (b1) alquila C_{1-6} , e $R^{K'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a2) alquila C_{1-20} (por exemplo, alquila C_{1-6}), (b2) alquênica C_{2-20} (por exemplo, alquênica C_{2-6}), (c2) arila C_{6-10} , (d2) hidrogênio, (e2) alq C_{1-6} -arila C_{6-10} , (f2) amino-alquila C_{1-20} , (g2) polietilenoglicol de $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, ou de 1 a 10), e R' é H ou alquila C_{1-20} , e (h2) amino-polietilenoglicol de $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6, ou de 1 a 10), e cada R^{N1} é, independentemente, hidrogênio ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituído; e (21) amidina. Em algumas modalidades, cada um desses grupos pode ser ainda substituído como descrito nesse documento.

[0044] O termo "arila", como usado nesse documento, representa um sistema de anel carbocíclico mono-, bicíclico ou multicíclico tendo um ou dois anéis aromáticos e é exemplificado por fenila, naftila, 1,2-di-hidronaftila, 1,2,3,4-tetrahidronaftila, antracênica, fenantrenila, fluorenila, indanila, indenila e semelhantes, e pode ser opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em: (1) acila C_{1-7} (por exemplo, carboxialdeído); (2) alquila C_{1-20}

(por exemplo, alquila C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquila C₁₋₆, alquilssulfinil C₁₋₆-alquila C₁₋₆, amino-alquila C₁₋₆, azido-alquila C₁₋₆, (carboxialdeído-alquila C₁₋₆, halo-alquila C₁₋₆ (por exemplo, perfluoroalquila), hidroxialquila C₁₋₆, nitro-alquila C₁₋₆ ou tioalcoxiC₁₋₆-alquila C₁₋₆); (3) alcoxi C₁₋₂₀ (por exemplo, alcoxi C₁₋₆, tal como perfluoroalcoxi); (4) alquilssulfinila C₁₋₆; (5) arila C₆₋₁₀; (6) amino; (7) alq C₁₋₆-arila C₆₋₁₀; (8) azida; (9) cicloalquila C₃₋₈; (10) alqC₁₋₆ cicloalquil C₃₋₈; (11) halo; (12) heterociclila C₁₋₁₂ (por exemplo, heteroarila C₁₋₁₂); (13) (heterociclil C₁₋₁₂)oxi; (14) hidroxila; (15) nitro; (16) tioalcoxi C₁₋₂₀ (por exemplo, tioalcoxi C₁₋₆); (17) $-(CH_2)_qCO_2R^{A'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro, e R^{A'} é selecionado do grupo que consiste em (a) alquila C₁₋₆, (b) arila C₆₋₁₀, (c) hidrogênio, e (d) alq C₁₋₆-arila C₆₋₁₀; (18) $-(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e em que R^{B'} e R^{C'} são independentemente selecionados do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) alquila C₁₋₆, (c) arila C₆₋₁₀, e (d) alq C₁₋₆-arila C₆₋₁₀; (19) $-(CH_2)_qSO_2R^{D'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e em que R^{D'} é selecionado do grupo que consiste em (a) alquila, (b) arila C₆₋₁₀, e (c) alq-arila C₆₋₁₀; (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e onde cada um de R^{E'} e R^{F'} é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) alquila C₁₋₆, (c) arila C₆₋₁₀, e (d) alqC₁₋₆-arila C₆₋₁₀; (21) tiol; (22) ariloxi C₆₋₁₀; (23) cicloalcoxi C₃₋₈; (24) arilC₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆; (25) alqC₁₋₆-heterociclil C₁₋₁₂ (por exemplo, alqC₁₋₆-heteroarila C₁₋₁₂); (26) alquenila C₂₋₂₀; e (27) alquinila C₂₋₂₀. Em algumas modalidades, cada um desses grupos pode ser adicionalmente substituído como descrito nesse

documento. Por exemplo, o grupo alquilenos de um alcarila C_1 ou um alqheterociclicila C_1 pode ser adicionalmente substituído por um grupo oxo para fornecer o respectivo grupo substituinte ariloil e (heterociclicil)oil.

[0045] O termo "arilalquila", como usado nesse documento, representa um grupo arila, como definido nesse documento, ligado ao grupo molecular precursor por meio de um grupo alquilenos, como definido nesse documento. Grupos arilalquila não substituídos exemplificativos são de 7 a 30 carbonos (por exemplo, de 7 a 16 ou de 7 a 20 carbonos, tais como alq C_{1-6} -arila C_{6-10} , alq C_{1-10} -arila C_{6-10} , ou alq C_{1-20} -arila C_{6-10}). Em algumas modalidades, cada um do alquilenos e do arila pode ser ainda substituído com 1, 2, 3 ou 4 grupos substituintes, como definido nesse documento para os respectivos grupos. Outros grupos precedidos pelo prefixo "alq-" são definidos da mesma maneira, em que "alq" se refere a um alquilenos C_{1-6} , a menos que indicado de outra forma, e a estrutura química anexada é como definido nesse documento.

[0046] O termo "carbonila", como usado nesse documento, representa um grupo $C(=O)$, que também pode ser representado como $C=O$.

[0047] O termo "carboxi", como usado nesse documento, significa $-CO_2H$.

[0048] O termo "ciano", conforme usado nesse documento, representa um grupo $-CN$.

[0049] O termo "cicloalquila", como usado nesse documento representa um grupo hidrocarboneto cíclico não aromático monovalente saturado ou insaturado de três a oito carbonos, a menos que especificado de outra forma, e é exemplificado por ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila,

ciclo-heptila, heptila bicíclica e semelhantes. Quando o grupo cicloalquila inclui uma ligação dupla carbono-carbono ou uma ligação tripla carbono-carbono, o grupo cicloalquila pode ser referido como um grupo "cicloalquenila" ou "cicloalquinila", respectivamente. Grupos cicloalquenila e cicloalquinila exemplificativos incluem ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-hexinila e semelhantes. Os grupos cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos com: (1) acila C_{1-7} (por exemplo, carboxialdeído); (2) alquila C_{1-20} (por exemplo, alquila C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquila C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfinil-alquila C_{1-6} , amino-alquila C_{1-6} , azido-alquila C_{1-6} , (carboxialdeído)-alquila C_{1-6} , halo-alquila C_{1-6} (por exemplo, perfluoroalquila), hidroxialquila C_{1-6} , nitro-alquila C_{1-6} ou tioalcoxi C_{1-6} -alquila C_{1-6}); (3) alcoxi C_{1-20} (por exemplo, alcoxi C_{1-6} , tal como perfluoroalcoxi); (4) alquilssulfinila C_{1-6} ; (5) arila C_{6-10} ; (6) amino; (7) alq C_{1-6} -arila C_{6-10} ; (8) azido; (9) cicloalquila C_{3-8} ; (10) alq C_{1-6} -cicloalquil C_{3-8} ; (11) halo; (12) heterociclila C_{1-12} (por exemplo, heteroarila C_{1-12}); (13) (heterociclila C_{1-12})oxi; (14) hidroxila; (15) nitro; (16) tioalcoxi C_{1-20} (por exemplo, tioalcoxi C_{1-6}); (17) $-(CH_2)_qCO_2R^{A'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro, e $R^{A'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a) alquila C_{1-6} , (b) arila C_{6-10} , (c) hidrogênio, e (d) alq C_{1-6} -arila C_{6-10} ; (18) $-(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e em que $R^{B'}$ e $R^{C'}$ são independentemente selecionados do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) alquila C_{6-10} , (c) arila C_{6-10} , e (d) alq C_{1-6} -arila C_{6-10} ; (19) $-(CH_2)_qSO_2R^{D'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e em que $R^{D'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a) alquila C_{6-10} , (b) arila C_{6-10} , e (c) alq C_{1-6} -

arila C₆₋₁₀; (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e onde cada um de R^{E'} e R^{F'} é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) alquila C₆₋₁₀, (c) arila C₆₋₁₀, e (d) alqC₁₋₆-arila C₆₋₁₀; (21) tiol; (22) ariloxi C₆₋₁₀; (23) cicloalcoxi C₃₋₈; (24) arilC₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆; (25) alqC₁₋₆-heterociclila C₁₋₁₂ (por exemplo, alqC₁₋₆-heteroarila C₁₋₁₂); (26) oxo; (27) alcenila C₂₋₂₀; e (28) alcinila C₂₋₂₀. Em algumas modalidades, cada um desses grupos pode ser ainda substituído como descrito nesse documento. Por exemplo, o grupo alquilenos de um alcarila C₁ ou um alq-heterociclila C₁ pode ser ainda substituído por um grupo oxo para fornecer o respectivo grupo substituinte ariloil e (heterociclil)oil.

[0050] O termo “diastereômero”, como usado nesse documento, significa estereoisômeros que não são imagens espelhadas um do outro e não são sobreponíveis um ao outro.

[0051] O termo “enantiômero”, como usado nesse documento, significa cada forma opticamente ativa individual de um composto, tendo uma pureza óptica ou excesso enantiomérico (como determinado por métodos padrão na técnica) de pelo menos 80% (isto é, pelo menos 90% de um enantiômero e no máximo 10% do outro enantiômero), de preferência pelo menos 90% e mais de preferência pelo menos 98%.

[0052] O termo “halogênio”, como usado nesse documento, representa um halogênio selecionado de bromo, cloro, iodo ou flúor.

[0053] O termo “heteroalquila”, como usado nesse documento, refere-se a um grupo alquila, como definido nesse documento, no qual um ou dois dos átomos de carbono constituintes foi(ram) substituído(s) por nitrogênio,

oxigênio ou enxofre. Em algumas modalidades, o grupo heteroalquila pode ser adicionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 grupo(s) substituinte(s), como descrito nesse documento para grupos alquila. Os termos “heteroalquenila” e “heteroalquinila”, como usados nesse documento, referem-se a grupos alquenila e alquinila, como definido nesse documento, respectivamente, em que cada um de um ou dois dos átomos de carbono constituintes foi substituído por nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Em algumas modalidades, os grupos heteroalquenila e heteroalquinila podem ser adicionalmente substituídos com 1, 2, 3 ou 4 grupos substituintes, como descrito nesse documento para grupos alquila.

[0054] O termo “heteroarila”, como usado nesse documento, representa aquele subconjunto de heterociclilas, como definido nesse documento, que são aromáticos: isto é, eles contêm $4n + 2$ pi elétrons dentro do sistema de anel mono- ou multicíclico. Grupos heteroarila não substituídos exemplificativos são de 1 a 12 (por exemplo, 1 a 11, 1 a 10, 1 a 9, 2 a 12, 2 a 11, 2 a 10 ou 2 a 9) carbonos. Em algumas modalidades, o heteroarila é substituído com 1, 2, 3 ou 4 grupos substituintes, como definido para um grupo heterociclila.

[0055] O termo “heteroarilalquila” refere-se a um grupo heteroarila, conforme definido nesse documento, ligado ao grupo molecular precursor por meio de um grupo alquilenos, como definido nesse documento. Grupos heteroarilalquila não substituídos exemplificativos têm de 2 a 32 carbonos (por exemplo, de 2 a 22, de 2 a 18, de 2 a 17, de 2 a 16, de 3 a 15, de 2 a 14, de 2 a 13, ou de 2 a 12 carbonos, tais como

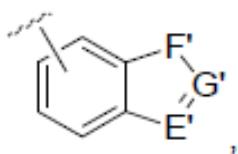
alqC₁₋₆-heteroarila C₁₋₁₂, alqC₁₋₁₀-heteroarila C₁₋₁₂ ou alqC₁₋₂₀-heteroarila C₁₋₁₂). Em algumas modalidades, o alquilenos e o heteroarila podem ser ainda substituídos por 1, 2, 3 ou 4 grupos substituintes, como definido nesse documento para o respectivo grupo. Grupos heteroarilalquila são um subconjunto de grupos heterociclilalquila.

[0056] O termo “heterociclila”, como usado nesse documento, representa um anel de 5, 6 ou 7 membros, a menos que especificado de outra forma, contendo um, dois, três ou quatro heteroátomos selecionados independentemente do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. O anel de 5 membros tem zero a duas ligações duplas, e os anéis de 6 e 7 membros têm zero a três ligações duplas. Grupos heterociclila não substituídos exemplificativos são de 1 a 12 (por exemplo, 1 a 11, 1 a 10, 1 a 9, 2 a 12, 2 a 11, 2 a 10 ou 2 a 9) carbonos. O termo “heterociclila” também representa um composto heterocíclico tendo uma estrutura multicíclica ligada em ponte na qual um ou mais carbono(s) e/ou heteroátomos ligam em ponte dois membros não adjacentes de um anel monocíclico, por exemplo, um grupo quinuclidinila. O termo “heterociclila” inclui grupos bicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos nos quais qualquer um dos anéis heterocíclicos acima é fundido a um, dois ou três anel(anéis) carbocíclico(s), por exemplo, um anel arila, um anel ciclohexano, um anel ciclohexeno, um anel ciclopentano, um anel ciclopenteno ou outro anel heterocíclico monocíclico, tal como indolila, quinolila, isoquinolila, tetra-hidroquinolila, benzofurila, benztienila e semelhantes. Exemplos de heterociclicos fundidos incluem tropanos e 1,2,3,5,8,8a-hexa-hidroindolizina. Os heterocíclicos

incluem pirrolil, pirrolinil, pirrolidinil, pirazolil, pirazolinil, pirazolidinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, piridil, piperidinil, homopiperidinil, pirazinil, piperazinil, pirimidinil, piridazinil, oxazolil, oxazolidinil, isoxazolil, isoxazolidinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolil, tiazolidinil, isotiazolil, isotiazolidinil, indolil, indazolil, quinolil, isoquinolil, quinoxalinil, di-hidroquinoxalinil, quinazolinil, cinolinil, ftalazinil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzoxazolil, benzotiazoletiazolil, furil, tienil, tiazolidinil, isotiazolil, triazolil, tetrazolil, oxadiazolil (por exemplo, 1,2,3-tiadiazolil), tetra-hidrofuranil, di-hidrofuranil, tetra-hidrotienil, di-hidrotienil, di-hidroindolil, di-hidroquinolil, tetra-hidroquinolil, tetra-hidroisoquinolil, di-hidroisoquinolil, piranil, di-hidropiranil, ditiazolil, benzofuranil, isobenzofuranil, benzotienil e semelhantes, incluindo formas di-hidro e tetra-hidro dos mesmos, em que uma ou mais de ligações duplas são reduzidas e substituídas por hidrogênios. Ainda outros heterociclos exemplificativos incluem: 2,3,4,5-tetra-hidro-2-oxo-oxazolil; 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-imidazolil; 2,3,4,5-tetra-hidro-5-oxo-1H-pirazolil (por exemplo, 2,3,4,5-tetra-hidro-2-fenil-5-oxo-1H-pirazolil); 2,3,4,5-tetra-hidro-2,4-dioxo-1H-imidazolil (por exemplo, 2,3,4,5-tetra-hidro-2,4-dioxo-5-metil-5-fenil-1H-imidazolil); 2,3-di-hidro-2-tioxo-1,3,4-oxadiazolil (por exemplo, 2,3-di-hidro-2-tioxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazolil); 4,5-di-hidro-5-oxo-1H-triazolil (por exemplo, 4,5-di-hidro-3-metil-4-amino 5-oxo-1H-triazolil); 1,2,3,4-tetra-hidro-2,4-dioxopiridinil (por exemplo,

1,2,3,4-tetra-hidro-2,4-dioxo-3,3-dietilpiridinil); 2,6-dioxo-piperidinil (por exemplo, 2,6-dioxo-3-etil-3-fenilpiperidinil); 1,6-di-hidro-6-oxopiridiminil; 1,6-di-hidro-4-oxopirimidinil (por exemplo, 2-(metiltio)-1,6-di-hidro-4-oxo-5-metilpirimidin-1-il); 1,2,3,4-tetra-hidro-2,4-dioxopirimidinil (por exemplo, 1,2,3,4-tetra-hidro-2,4-dioxo-3-etilpirimidinil); 1,6-di-hidro-6-oxo-piridazinil (por exemplo, 1,6-di-hidro-6-oxo-3-etilpiridazinil); 1,6-di-hidro-6-oxo-1,2,4-triazinil (por exemplo, 1,6-di-hidro-5-isopropil-6-oxo-1,2,4-triazinil); 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-indolil (por exemplo, 3,3-dimetil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-indolil e 2,3-di-hidro-2-oxo-3,3'-espiropropano-1H-indol-1-il); 1,3-di-hidro-1-oxo-2H-iso-indolil; 1,3-di-hidro-1,3-dioxo-2H-iso-indolil; 1H-benzopirazolil (por exemplo, 1-(etoxicarbonil)-1H-benzopirazolil); 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazolil (por exemplo, 3-etil-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazolil); 2,3-di-hidro-2-oxo-benzoxazolil (por exemplo, 5-cloro-2,3-di-hidro-2-oxo-benzoxazolil); 2,3-di-hidro-2-oxo-benzoxazolil; 2-oxo-2H-benzopiranolil; 1,4-benzodioxanolil; 1,3-benzodioxanolil; 2,3-di-hidro-3-oxo, 4H-1,3-benzotiazinil; 3,4-di-hidro-4-oxo-3H-quinazolinil (por exemplo, 2-metil-3,4-di-hidro-4-oxo-3H-quinazolinil); 1,2,3,4-tetra-hidro-2,4-dioxo-3H-quinazolil (por exemplo, 1-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-2,4-dioxo-3H-quinazolil); 1,2,3,6-tetra-hidro-2,6-dioxo-7H-purinil (por exemplo, 1,2,3,6-tetra-hidro-1,3-dimetil-2,6-dioxo-7H-purinil); 1,2,3,6-tetra-hidro-2,6-dioxo-1H-purinil (por exemplo, 1,2,3,6-tetra-hidro-3,7-dimetil-2,6-dioxo-1H-purinil) ; 2-oxobenz[c,d]indolil; 1,1-dioxo-2H-naft[1,8-c,d]isotiazolil; e 1,8-naftilenodicarboxamido. Heterocíclicos adicionais

incluem 3,3a,4,5,6,6a-hexa-hidro-pirrol[3,4-b]pirrol-(2H)-il e 2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il, homopiperazinil (ou diazepanil), tetra-hidropiranil, ditiazolil, benzofuranil, benzotienil, oxepanil, tipanil, azocanil, oxecanil e tiocanil. Os grupos heterocíclicos também incluem grupos da fórmula:



em que E' é selecionado do grupo que consiste em -N- e -CH-; F' é selecionado a partir do grupo que consiste em -N=CH-, -NH-CH₂-, -NH-C(O)-, -NH-, -CH=N-, -CH₂-NH-, -C(O)-NH-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -O-, e -S-; e G' é selecionado do grupo que consiste em -CH- e -N-. Qualquer um dos grupos heterociclila mencionados nesse documento pode ser opcionalmente substituído com um, dois, três, quatro ou cinco substituinte(s) independentemente selecionado(s) do grupo que consiste em: (1) acila C₁₋₇ (por exemplo, carboxialdeído); (2) alquila C₁₋₂₀ (por exemplo, alquila C₁₋₆, alcoxiC₁₋₆-alquila C₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfinil-alquila C₁₋₆, amino-alquila C₁₋₆, azido-alquila C₁₋₆, (carboxialdeído)-alquila C₁₋₆, halo-alquil C₁₋₆ (por exemplo, perfluoroalquila), hidroxil-alquila C₁₋₆, nitro-alquila C₁₋₆ ou tioalcoxi C₁₋₆-alquila C₁₋₆); (3) alcoxi C₁₋₂₀ (por exemplo, alcoxi C₁₋₆, tal como perfluoroalcoxi); (4) alquilC₁₋₆sulfinila; (5) arila C₆₋₁₀; (6) amino; (7) alqC₁₋₆-arila C₆₋₁₀; (8) azido; (9) cicloalquila C₃₋₈; (10) alqC₁₋₆-cicloalquila C₃₋₈; (11) halo; (12) heterociclila C₁₋₁₂ (por exemplo, heteroarila C₂₋₁₂); (13) (heterociclilC₁₋₁₂)oxi; (14) hidroxila; (15) nitro; (16) tioalcoxi C₁₋₂₀ (por exemplo,

tioalcoxi C_{1-6}); (17) $-(CH_2)_qCO_2R^{A'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro, e $R^{A'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a) alquila C_{1-6} , (b) arila C_{6-10} , (c) hidrogênio, e (d) $alqC_{1-6}$ -arila C_{6-10} ; (18) $-(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e em que $R^{B'}$ e $R^{C'}$ são independentemente selecionados do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) alquila C_{1-6} , (c) arila C_{6-10} , e (d) $alqC_{1-6}$ -arila C_{6-10} ; (19) $-(CH_2)_qSO_2R^{D'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e em que $R^{D'}$ é selecionado do grupo que consiste em (a) alquila C_{1-6} , (b) arila C_{6-10} , e (c) $alqC_{1-6}$ -arila C_{6-10} ; (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$, em que q é um número inteiro de zero a quatro e em que cada um de $R^{E'}$ e $R^{F'}$ é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em (a) hidrogênio, (b) alquila C_{1-6} , (c) arila C_{6-10} , e (d) $alqC_{1-6}$ -arila C_{6-10} ; (21) tiol; (22) ariloxi C_{6-10} ; (23) cicloalcoxi C_{3-8} ; (24) arilalcoxi; (25) $alqC_{1-6}$ -heterociclila C_{1-12} (por exemplo, $alqC_{1-6}$ -heteroarila C_{1-12}); (26) oxo; (27) (heterociclila C_{1-12}) imino; (28) alquenila C_{2-20} ; e (29) alquinila C_{2-20} . Em algumas modalidades, cada um desses grupos pode ser adicionalmente substituído como descrito nesse documento. Por exemplo, o grupo alquilenos de um alcarila C_1 ou um alq -heterociclila C_1 pode ser adicionalmente substituído por um grupo oxo para fornecer o respectivo grupo substituinte ariloil e (heterociclil)oil.

[0057] O termo "hidrocarboneto", como usado nesse documento, representa um grupo que consiste apenas em átomos de carbono e hidrogênio.

[0058] O termo "hidroxila", como usado nesse documento, representa um grupo $-OH$. Em algumas modalidades, o grupo hidroxila pode ser substituído com 1, 2, 3 ou 4 grupos

substituintes (por exemplo, grupos protetores de O) como definido nesse documento para um alquila.

[0059] O termo "isômero", como usado nesse documento, significa qualquer tautômero, estereoisômero, enantiômero ou diastereômero de qualquer composto. É reconhecido que os compostos podem ter um ou mais de centros quirais e/ou ligações duplas e, portanto, existem como estereoisômeros, tais como isômeros de ligação dupla (isto é, isômeros geométricos E/Z) ou diastereômeros (por exemplo, enantiômeros (ou seja, (+) ou (-)) ou isômeros cis/trans). A menos que indicado de outra forma, as estruturas químicas representadas nesse documento abrangem todos os estereoisômeros correspondentes, isto é, tanto a forma estereoisomérica pura (por exemplo, geometricamente pura, enantiomericamente pura ou diastereomericamente pura) e misturas enantioméricas e estereoisoméricas, por exemplo, racematos. Misturas enantioméricas e estereoisoméricas de compostos podem ser tipicamente resolvidas em seus enantiômeros ou estereoisômeros componentes por métodos bem conhecidos, tais como cromatografia gasosa em fase quiral, cromatografia líquida de alto desempenho em fase quiral, cristalização do composto como um complexo de sal quiral ou cristalização do composto em um solvente quiral. Enantiômeros e estereoisômeros também podem ser obtidos a partir de intermediários, reagentes e catalisadores estereoisomericamente ou enantiomericamente puros por métodos sintéticos assimétricos bem conhecidos.

[0060] O termo "amino N-protetido", como usado nesse documento, refere-se a um grupo amino, como definido nesse documento, ao qual está ligado um ou dois grupo(s) N-

protetor(es), como definido nesse documento.

[0061] O termo "grupo protetor de N", como usado nesse documento, representa aqueles grupos destinados a proteger um grupo amino contra reações indesejáveis durante os procedimentos sintéticos. Grupos protetores de N comumente usados são revelados em Greene, *"Protective Groups in Organic Synthesis,"* 3ª Edição (John Wiley & Filhos, Nova Iorque, 1999), que é incorporado nesse documento por referência. Os grupos protetores de N incluem grupos acila, ariloil ou carbamil, tais como, formil, acetil, propionil, pivaloil, t-butilacetil, 2-cloroacetil, 2-bromoacetil, trifluoroacetil, tricloroacetil, ftalil, o-nitrofenoxiacetil, α -clorobutiril, benzoil, 4-clorobenzoil, 4-bromobenzoil, 4-nitrobenzoil e auxiliares quirais, tais como D, L ou D, L-aminoácidos protegidos ou não protegidos, tais como, alanina, leucina, fenilalanina e semelhantes; grupos contendo sulfonila, tais como benzenossulfonila, p-toluenossulfonila e semelhantes; grupos formadores de carbamato, tais como, benziloxicarbonil, p-clorobenziloxicarbonil, p-metoxibenziloxicarbonil, p-nitrobenziloxicarbonil, 2-nitrobenziloxicarbonil, p-bromobenziloxicarbonil, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonil, 3,5-dimetoxibenziloxicarbonil, 2,4-dimetoxibenziloxicarbonil, 4-metoxibenziloxicarbonil, 2-nitro-4,5-dimetoxibenziloxicarbonil, 3,4,5-trimetoxibenziloxicarbonil, 1-(p-bifenililil)-1-metiletoxicarbonil, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonil, benzidriloxicarbonil, t-butiloxicarbonil, di-isopropilmetoxicarbonil, isopropiloxicarbonil, etoxicarbonil, metoxicarbonil,

aliloxicarbonil, 2,2,2,-triclouroetoxicarbonil,
 fenoxicarbonil, 4-nitrofenoxicarbonil, fluorenil-9-
 metoxicarbonil, ciclopentiloxicarbonil,
 adamantiloxicarbonil, ciclo-hexiloxicarbonil,
 feniltiocarbonil e semelhantes, grupos alquiarila, tais
 como, trimetilssilil e semelhantes. Os grupos protetores de
 N preferidos são formil, acetil, benzoil, pivaloil, t-
 butilacetil, alanil, fenilsulfonil, benzil, t-
 butiloxicarbonil (Boc) e benziloxicarbonil (Cbz).

[0062] O termo "grupo protetor de O", como usado nesse documento, representa aqueles grupos destinados a proteger um grupo contendo oxigênio (por exemplo, fenol, hidroxila ou carbonila) contra reações indesejáveis durante procedimentos sintéticos. Os grupos protetores de O comumente usados são revelados em Greene, *"Protective Groups in Organic Synthesis,"* 3ª Edição (John Wiley & Filhos, Nova Iorque, 1999), que é incorporado nesse documento por referência. Os grupos protetores de O exemplificativos incluem grupos acil, ariloil ou carbamil, tais como formil, acetil, propionil, pivaloil, t-butilacetil, 2-cloroacetil, 2-bromoacetil, trifluoroacetil, tricloroacetil, ftalil, o-nitrofenoxiacetil, α -clorobutiril, benzoil, 4-clorobenzoil, 4-bromobenzoil, t-butildimetilssilil, tri-iso-propilssililoximetil, 4,4'-dimetoxitritil, isobutiril, fenoxiacetil, 4-isopropilpeenoxiacetil, dimetilformamidino, e 4-nitrobenzoil; grupos alquilcarbonila, tais como, acila, acetila, propionila, pivaloil e semelhantes; grupos arilcarbonila opcionalmente substituídos, tais como, benzoil; grupos silil, tais como,

trimetilssilil (TMS), terc-butildimetilssilil (TBDMS), tri-iso-propilssililoximetil (TOM), tri-isopropilssilil (TIPS) e semelhantes; grupos formadores de éter com a hidroxila, tais como, metila, metoximetila, tetra-hidropirana, benzila, p-metoxibenzila, tritil e semelhantes; alcóxicarbonilas, tais como, metóxicarbonila, etóxicarbonila, isopropóxicarbonila, n-isopropóxicarbonila, n-butilóxicarbonila, isobutilóxicarbonila, sec-butilóxicarbonila, t-butilóxicarbonila, 2-etil-hexilóxicarbonila, ciclo-hexilóxicarbonila, metilóxicarbonila e semelhantes; grupos alcóxi-alcóxicarbonila, tais como, metoximetóxicarbonila, etoximetóxicarbonila, 2-metoxietóxicarbonila, 2-etoxietóxicarbonila, 2-butoxietóxicarbonila, 2-metoxietoximetóxicarbonila, alilóxicarbonila, propargilóxicarbonila, 2-butenóxicarbonila, 3-metil-2-butenóxicarbonila e semelhantes; haloalcóxicarbonilas, tais como, 2-cloroetóxicarbonila, 2-cloroetóxicarbonila, 2,2,2-tricloroetóxicarbonila e semelhantes; grupos arilalcóxicarbonila opcionalmente substituídos, tais como, benzilóxicarbonila, p-metilbenzilóxicarbonila, p-metoxibenzilóxicarbonila, p-nitrobenzilóxicarbonila, 2,4-dinitrobenzilóxicarbonila, 3,5-dimetilbenzilóxicarbonila, p-clorobenzilóxicarbonila, p-bromilóxicarbonila, fluorenilmetilóxicarbonila e semelhantes; e grupos arilóxicarbonila opcionalmente substituídos, tais como fenóxicarbonila, p-nitrofenóxicarbonila, o-nitrofenóxicarbonila, 2,4-dinitrofenóxicarbonila, p-metil-fenóxicarbonila, m-metilfenóxicarbonila, o-bromofenóxicarbonila, 3,5-dimetilfenóxicarbonila, p-

dimetilfenoxycarbonila, 2-cloro-4-nitrofenoxycarbonila e semelhantes); alquil, aril e alcaril éteres substituídos (por exemplo, tritil; metiltiometil; metoximetil; benziloximetil; siloximetil; 2,2,2,-tricloroetoximetil; tetra-hidropiranil; tetra-hidrofuranil; etoxietil; 1-[2-(trimetilssilil)etoxi]etil; 2-trimetilssililetil; éter t-butílico; p-clorofenil, p-metoxifenil, p-nitrofenil, benzil, p-metoxibenzil e nitrobenzil); éteres silílicos (por exemplo, trimetilssilil; trietilssilil; triisopropilssilil; dimetilisopropilssilil; t-butildimetilssilil; t-butildifenilssilil; tribenzilssilil; trifenilssilil; e difenimetilssilil); carbonatos (por exemplo, metil, metoximetil, 9-fluorenilmetil; etil; 2,2,2-tricloroetil; 2-(trimetilssilil)etil; vinil, alil, nitrofenil; benzil; metoxibenzil; 3,4-dimetoxibenzil; e nitrobenzil); grupos protetores de carbonila (por exemplo, grupos acetal e cetel, tais como dimetil acetal, 1,3-dioxolano e semelhantes; grupos acilal; e grupos ditiano, tais como, 1,3-ditianos, 1,3-ditiolano e semelhantes); grupos protetores de ácido carboxílico (por exemplo, grupos éster, tais como, éster metílico, éster benzílico, éster t-butílico, ortoésteres e semelhantes; e grupos oxazolina.

[0063] O termo "oxo", como usado nesse documento, representa =O.

[0064] O termo "polietilenoglicol", como usado nesse documento, representa uma cadeia alcoxi compreendida de uma ou mais de unidades monoméricas, cada unidade monomérica consistindo em $-OCH_2CH_2-$. O polietileno glicol (PEG) também é algumas vezes referido como óxido de polietileno (PEO) ou

polioxietileno (POE), e esses termos podem ser considerados intercambiáveis para a finalidade dessa revelação. Por exemplo, um polietilenoglicol pode ter a estrutura - $(\text{CH}_2)_{s2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{O}-$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), e cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10). O polietilenoglicol também pode ser considerado como incluindo um amino-polietilenoglicol de - $\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{NR}^{\text{N}1}-$, em que $s1$ é um número inteiro de 1 a 10 (por exemplo, de 1 a 6 ou de 1 a 4), cada um de $s2$ e $s3$, independentemente, é um número inteiro de 0 a 10 (por exemplo, de 0 a 4, de 0 a 6, de 1 a 4, de 1 a 6 ou de 1 a 10), e cada $\text{R}^{\text{N}1}$ é, independentemente, hidrogênio ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituído.

[0065] O termo “estereoisômero”, como usado nesse documento, refere-se a todas as formas isoméricas e conformacionais possíveis que um composto pode possuir (por exemplo, um composto de qualquer fórmula descrita nesse documento), em particular todas as formas estereoquimicamente e conformacionalmente isoméricas possíveis, todos os diastereômeros, enantiômeros e/ou confômeros da estrutura molecular básica. Alguns compostos podem existir em diferentes formas tautoméricas, todas as últimas sendo incluídas no escopo da presente revelação.

[0066] O termo “sulfonila”, como usado nesse documento, representa um grupo $-\text{S}(\text{O})_2-$.

[0067] O termo “tiol”, conforme usado nesse documento, representa um grupo $-\text{SH}$.

OUTROS TERMOS

[0068] Como usado nesse documento, o termo “administrado em combinação”, “administração combinada” ou “coadministrado” significa que dois ou mais de agentes são administrados a um indivíduo ao mesmo tempo ou dentro de um intervalo de modo que possa haver uma sobreposição de um efeito de cada agente no paciente. Assim, dois ou mais agentes que são administrados em combinação não precisam ser administrados juntos. Em algumas modalidades, eles são administrados dentro de 90 dias (por exemplo, dentro de 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 ou 1 dia(s)), dentro de 28 dias (por exemplo, com 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1 dia(s)), dentro de 24 horas (por exemplo, 12, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1 hora(s)), ou dentro de cerca de 60, 30, 15, 10, 5 ou 1 minuto um do outro. Em algumas modalidades, as administrações dos agentes são espaçadas suficientemente próximas entre si de modo que um efeito combinatório seja alcançado.

[0069] Como usado nesse documento, “administrar” um agente a um indivíduo inclui o contato das células do referido indivíduo com o agente.

[0070] Como usado nesse documento, “anticorpo” refere-se a um polipeptídeo cuja sequência de aminoácidos inclui imunoglobulinas e fragmentos dos mesmos que se ligam especificamente a um antígeno designado, ou fragmentos dos mesmos. Os anticorpos podem ser de qualquer tipo (por exemplo, IgA, IgD, IgE, IgG ou IgM) ou subtipo (por exemplo, IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4). Aqueles técnicos no assunto apreciarão que uma sequência ou porção característica de um anticorpo pode incluir sequências de aminoácidos encontradas em uma ou mais regiões de um anticorpo (por exemplo, região variável, região

hipervariável, região constante, cadeia pesada, cadeia leve, e combinações das mesmas). Além disso, aqueles técnicos no assunto apreciarão que uma sequência ou porção característica de um anticorpo pode incluir uma ou mais de cadeias polipeptídicas e pode incluir elementos de sequência encontrados na mesma cadeia polipeptídica ou em diferentes cadeias polipeptídicas.

[0071] Como usado nesse documento, “fragmento de ligação a antígeno” refere-se a uma porção de um anticorpo que retém as características de ligação do anticorpo precursor.

[0072] Os termos “quelato bifuncional” ou “conjugado bifuncional”, como usados indistintamente nesse documento, referem-se a um composto que contém um grupo quelante ou complexo de metal do mesmo, um grupo ligante e uma porção terapêutica, porção de direcionamento ou grupo de reticulação.

[0073] O termo “câncer” refere-se a qualquer câncer causado pela proliferação de células neoplásicas malignas, tais como, tumores, neoplasias, carcinomas, sarcomas, leucemias e linfomas. Um “câncer de tumor sólido” é um câncer que compreende uma massa anormal de tecido, por exemplo, sarcomas, carcinomas e linfomas. Um “câncer hematológico” ou “câncer líquido”, como usado indistintamente nesse documento, é um câncer presente em um fluido corporal, por exemplo, linfomas e leucemias.

[0074] O termo “inibidor do ponto de verificação”, também conhecido como “inibidor do ponto de verificação imunológico” ou “ICI”, refere-se a um agente que bloqueia a ação de uma proteína do ponto de verificação imunológico, por exemplo, bloqueia tais proteínas do ponto de verificação

imunológico de se ligarem a suas proteínas parceiras.

[0075] O termo “quelato”, como usado nesse documento, refere-se a um composto orgânico ou porção do mesmo que pode ser ligado a um metal central ou átomo radiometal em dois ou mais pontos.

[0076] O termo “conjugado”, como usado nesse documento, refere-se a uma molécula que contém um grupo quelante ou complexo de metal do mesmo, um grupo ligante e que opcionalmente contém uma porção terapêutica, porção de direcionamento ou grupo de reticulação.

[0077] Como usado nesse documento, o termo “composto” pretende incluir todos os estereoisômeros, isômeros geométricos e tautômeros das estruturas representadas.

[0078] Os compostos descritos nesse documento podem ser assimétricos (por exemplo, tendo um ou mais estereocentros). Todos os estereoisômeros, tais como enantiômeros e diastereômeros, são pretendidos, a menos que indicado de outra forma. Os compostos da presente revelação que contêm átomos de carbono substituídos assimetricamente podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. Métodos sobre como preparar formas opticamente ativas a partir de materiais de partida opticamente ativos são conhecidos na técnica, tais como por resolução de misturas racêmicas ou por síntese estereosseletiva. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas C=N e semelhantes também podem estar presentes nos compostos descritos nesse documento e todos esses isômeros estáveis são contemplados na presente revelação. Isômeros geométricos cis e trans dos compostos da presente revelação são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas.

[0079] Os compostos da presente revelação também incluem formas tautoméricas. As formas tautoméricas resultam da troca de uma ligação simples por uma ligação dupla adjacente e da migração concomitante de um próton. As formas tautoméricas incluem tautômeros prototrópicos que são estados de protonação isomérica tendo a mesma fórmula empírica e carga total. Exemplos de tautômeros prototrópicos incluem pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, pares amida-ácido imídico, pares enamina-imina e formas anulares onde um próton pode ocupar duas ou mais posições de um sistema heterocíclico, tais como, 1H- e 3H-imidazol, 1H-, 2H- e 4H- 1,2,4-triazol, 1H- e 2H-isoindol e 1H- e 2H-pirazol. As formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou estericamente bloqueadas em uma forma por substituição apropriada.

[0080] Em vários lugares no presente relatório descritivo, os substituintes dos compostos da presente revelação são revelados em grupos ou em faixas. Pretende-se especificamente que a presente revelação inclua toda e qualquer subcombinação individual dos membros de tais grupos e faixas. Por exemplo, o termo "alquila C₁₋₆" destina-se especificamente a divulgar individualmente metila, etila, alquila C₃, alquila C₄, alquila C₅ e alquila C₆. Nesse documento, uma expressão da forma "X opcionalmente substituído" (por exemplo, alquila opcionalmente substituído) se destina a ser equivalente a "X, em que X é opcionalmente substituído" (por exemplo, "alquila, em que o referido alquila é opcionalmente substituído"). Não se pretende significar que o recurso "X" (por exemplo, alquila) *per se* é opcional.

[0081] O termo “grupo de reticulação”, como usado nesse documento, refere-se a qualquer grupo reativo que é capaz de unir duas ou mais moléculas por uma ligação covalente. Em algumas modalidades, o grupo de reticulação é um grupo de reticulação amino-reativo ou tiol-reativo. Em algumas modalidades, o grupo de reticulação amino-reativo ou tiol-reativo compreende um éster ativado, tal como um éster de hidroxissuccinimida, éster de 2,3,5,6-tetrafluorofenol, éster de 4-nitrofenol ou um imidato, anidrido, tiol, dissulfeto, maleimida, azida, alquino, alquino tenso, alqueno tenso, halogênio, sulfonato, haloacetilo, amina, hidrazida, diazirina, fosfina, tetrazina, isotiocianato. Em algumas modalidades, o grupo de reticulação pode ser glicina-glicina e/ou leucina-prolina-(qualquer aminoácido)-treonina-glicina, que são as sequências de reconhecimento para acoplar agentes de direcionamento com o ligante usando uma reação de acoplamento mediada por sortase. A pessoa sendo técnica no assunto compreenderá que o uso de grupos de reticulação não está limitado às construções específicas reveladas nesse documento, mas pode incluir outros grupos de reticulação conhecidos.

[0082] Como usado nesse documento, os termos “diminuir”, “diminuir”, “aumentar”, “aumentar” ou “redução”, “reduzir” (por exemplo, em referência a resultados ou efeitos terapêuticos) têm significados relativos a um nível de referência. Em algumas modalidades, o nível de referência é um nível determinado pelo uso do referido método com um controle em um modelo animal experimental ou ensaio clínico. Em algumas modalidades, o nível de referência é um nível no mesmo sujeito antes ou no início do tratamento. Em algumas

modalidades, o nível de referência é o nível médio em uma população que não está sendo tratada pelo referido método de tratamento.

[0083] Como usado nesse documento, “agente de detecção” refere-se a uma molécula ou um átomo que é útil no diagnóstico de uma doença, localizando as células que contêm o antígeno. Vários métodos de rotulação de polipeptídeos com agentes de detecção são conhecidos na técnica. Exemplos de agentes de detecção incluem, mas não estão limitados a, radioisótopos e radionuclídeos, corantes (tal como o complexo biotina-estreptavidina), agentes de contraste, agentes luminescentes (por exemplo, FITC, rodamina, fósforos de lantanídeo, cianina e corantes próximos de IR) e agentes magnéticos, tais como quelatos de gadolínio.

[0084] O termo uma “quantidade eficaz” de um agente (por exemplo, qualquer um dos conjugados anteriores), como usado nesse documento, é aquela quantidade suficiente para efetuar resultados benéficos ou desejados, tais como resultados clínicos e, como tal, uma “quantidade eficaz” depende do contexto em que está sendo aplicado.

[0085] O termo “imunoconjugado”, como usado nesse documento, refere-se a um conjugado que inclui uma porção de direcionamento, tais como, um anticorpo, um nanocorpo, um aficorpo (*affibody*) ou uma sequência de consenso do domínio de Fibronectina tipo III. Em algumas modalidades, o imunoconjugado compreende uma média de pelo menos 0,10 conjugados por porção de direcionamento (por exemplo, uma média de pelo menos 0,2 , 0,3 , 0,4 , 0,5 , 0,6 , 0,7 , 0,8 , 0,9 , 1, 2, 4, 5 ou 8 conjugados por porção de direcionamento).

[0086] O termo “dose menos eficaz”, quando usado como um termo em conjunto com um agente (por exemplo, um agente terapêutico) refere-se a uma dosagem do agente que é terapeuticamente eficaz nas terapias combinadas da invenção e que é inferior à dose que foi determinado ser eficaz terapeuticamente quando o agente é usado como uma monoterapia em experimentos de referência ou em virtude de outra orientação terapêutica.

[0087] O termo “composição farmacêutica”, como usado nesse documento, representa uma composição contendo um composto descrito nesse documento formulado com um excipiente farmacêuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é fabricada ou vendida com a aprovação de uma agência reguladora governamental como parte de um regime terapêutico para o tratamento de doenças em um mamífero. As composições farmacêuticas podem ser formuladas, por exemplo, para administração oral na forma de dosagem unitária (por exemplo, um(a) comprimido, cápsula, comprimido oblongo, cápsula de gel ou xarope); para administração tópica (por exemplo, tal como um creme, gel, loção ou pomada); para administração intravenosa (por exemplo, como uma solução estéril livre de embolia particulada e em um sistema de solvente adequado para uso intravenoso); ou em qualquer outra formulação descrita nesse documento.

[0088] Um “excipiente farmacêuticamente aceitável”, como usado nesse documento, refere-se a qualquer ingrediente diferente dos compostos descritos nesse documento (por exemplo, um veículo capaz de suspender ou dissolver o composto ativo) e tendo as propriedades de ser não tóxico e

não inflamatório em um paciente. Os excipientes podem incluir, por exemplo: antiaderentes, antioxidantes, aglutinantes, revestimentos, auxiliares de compressão, desintegrantes, corantes (cores), emolientes, emulsificantes, cargas (diluentes), formadores de filme ou revestimentos, aromas, fragrâncias, agentes de deslizamento (potencializadores de fluxo), lubrificantes, conservantes, tintas de impressão, radioprotetores, sorventes, agentes de suspensão ou dispersão, adoçantes ou águas de hidratação. Excipientes exemplificativos incluem, mas não estão limitados a: ácido ascórbico, histidina, tampão de fosfato, hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de cálcio, fosfato de cálcio (dibásico), estearato de cálcio, croscarmellose, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulose, gelatina, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, lactose, estearato de magnésio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulose, metil parabeno, celulose microcristalina, polietilenoglicol, polivinilpirrolidona, povidona, amido pré-gelatinizado, propil parabeno, retinil palmitato, goma laca, dióxido de silício, carboximetilcelulose de sódio, citrato de sódio, amido glicolato de sódio, sorbitol, amido (milho), ácido esteárico, ácido esteárico, sacarose, talco, dióxido de titânio, vitamina A, vitamina E, vitamina C e xilitol.

[0089] O termo “sal farmacologicamente aceitável”, como usado nesse documento, representa aqueles sais dos compostos descritos nesse documento que são, dentro do escopo do julgamento médico sensato, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e animais sem toxicidade, irritação ou

resposta alérgica. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, sais farmaceuticamente aceitáveis são descritos em: Berge *et al.*, *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 e em *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl e C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Os sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e a purificação final dos compostos descritos nesse documento ou separadamente por meio da reação do grupo de base livre com um ácido orgânico adequado.

[0090] Os compostos podem ter grupos ionizáveis de modo a serem capazes de preparação como sais farmaceuticamente aceitáveis. Esses sais podem ser sais de adição de ácido envolvendo ácidos inorgânicos ou orgânicos ou os sais podem, no caso de formas ácidas de compostos, ser preparados a partir de bases inorgânicas ou orgânicas. Frequentemente, os compostos são preparados ou usados como sais farmaceuticamente aceitáveis preparados como produtos de adição de ácidos ou bases farmaceuticamente aceitáveis. Ácidos e bases farmaceuticamente aceitáveis adequados são bem conhecidos na técnica, tais como, ácidos clorídrico, sulfúrico, bromídrico, acético, láctico, cítrico ou tartárico para formar sais de adição de ácido e hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de amônio, cafeína, vários aminas para formar sais básicos. Os métodos para preparação dos sais apropriados estão bem estabelecidos na técnica.

[0091] Sais de adição de ácido representativos incluem sais acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforossulfonato, citrato,

ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilssulfato, etanossulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemissulfato, heptonato, hexanoato, bromidrato, cloridrato, iododrato, 2-hidroxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, perssulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, toluenossulfonato, undecanoato, valerato, entre outros. Sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio e magnésio, bem como amônio não tóxico, amônio quaternário e cátions de amina, incluindo, mas não se limitando a amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina e etilamina.

[0092] O termo “polipeptídeo”, como usado nesse documento, refere-se a uma cadeia de pelo menos dois aminoácidos ligados um ao outro por uma ligação peptídica. Em algumas modalidades, um polipeptídeo pode incluir pelo menos 3-5 aminoácidos, cada um dos quais está ligado a outros por meio de pelo menos uma ligação peptídica. Aqueles técnicos no assunto apreciarão que os polipeptídeos podem incluir um ou mais de aminoácidos “não naturais” ou outras entidades que, no entanto, são capazes de se integrar em uma cadeia polipeptídica. Em algumas modalidades, um polipeptídeo pode ser glicosilado, por exemplo, um polipeptídeo pode conter uma ou mais de porções de açúcar ligadas covalentemente. Em algumas modalidades, um único “polipeptídeo” (por exemplo, um polipeptídeo de anticorpo)

pode compreender duas ou mais cadeias polipeptídicas individuais, que podem, em alguns casos, estar ligadas umas às outras, por exemplo, por uma ou mais de ligações dissulfeto ou outros meios.

[0093] O termo “radioconjugado”, como usado nesse documento, refere-se a qualquer conjugado que inclui um radioisótopo ou radionuclídeo, tal como qualquer um dos radioisótopos ou radionuclídeos descritos nesse documento.

[0094] O termo “radioimunoconjugado”, como usado nesse documento, refere-se a qualquer imunoconjugado que inclui um radioisótopo ou radionuclídeo, tal como qualquer um dos radioisótopos ou radionuclídeos descritos nesse documento.

[0095] O termo “radioimunoterapia”, como usado nesse documento, refere-se a um método de uso de um radioimunoconjugado para produzir um efeito terapêutico. Em algumas modalidades, a radioimunoterapia pode incluir a administração de um radioimunoconjugado a um indivíduo em necessidade do mesmo, em que a administração do radioimunoconjugado produz um efeito terapêutico no indivíduo. Em algumas modalidades, a radioimunoterapia pode incluir a administração de um radioimunoconjugado a uma célula, em que a administração do radioimunoconjugado mata a célula. Onde a radioimunoterapia envolve a morte seletiva de uma célula, em algumas modalidades, a célula é uma célula cancerígena em um indivíduo tendo câncer.

[0096] Como usado nesse documento, o termo “radionuclídeo” refere-se a um átomo capaz de sofrer decaimento radioativo (por exemplo, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I ,

¹³¹I, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ²⁰³Pb, ²¹¹At, ²¹²Pb, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²²³Ra, ²²⁵Ac, ²²⁷Th, ²²⁹Th, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁸²Rb, ^{117m}Sn, ²⁰¹Tl). Os termos nuclídeo radioativo, radioisótopo ou isótopo radioativo também podem ser usados para descrever um radionuclídeo. Os radionuclídeos podem ser usados como agentes de detecção, como descrito acima. Em algumas modalidades, o radionuclídeo é um radionuclídeo emissor de alfa.

[0097] Por “indivíduo” entende-se um animal humano ou não humano (por exemplo, um mamífero).

[0098] Por “identidade substancial” ou “substancialmente idêntica” entende-se uma sequência de polipeptídeos que tem a mesma sequência de polipeptídeos, respectivamente, como uma sequência de referência, ou tem uma porcentagem especificada de resíduos de aminoácidos, respectivamente, que são iguais na localização correspondente dentro uma sequência de referência quando as duas sequências estão alinhadas de forma otimizada. Por exemplo, uma sequência de aminoácidos que é “substancialmente idêntica” a uma sequência de referência tem pelo menos 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade com a sequência de aminoácidos de referência. Para polipeptídeos, o comprimento das sequências de comparação será geralmente de pelo menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 50, 75, 90, 100, 150, 200, 250, 300 ou 350 aminoácidos contíguos (por exemplo, uma sequência de comprimento total). A identidade da sequência pode ser medida usando software de análise de sequência, por exemplo, na configuração padrão (por exemplo, Pacote de software de análise de sequência do Genetics Computer Group,

University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, WI 53705). Tal software pode combinar sequências semelhantes atribuindo graus de homologia a várias substituições, eliminações e outras modificações.

[0099] O termo “porção de direcionamento”, como usado nesse documento, refere-se a qualquer molécula ou parte de uma molécula que se liga a um determinado alvo. Em algumas modalidades, a porção de direcionamento é uma proteína ou um polipeptídeo, tal como um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, um nanocorpo, um aficorpo (*affibody*) ou uma sequência de consenso de um domínio de Fibronectina tipo III.

[0100] O termo “porção terapêutica”, como usado nesse documento, refere-se a qualquer molécula ou qualquer parte de uma molécula que confere um benefício terapêutico. Em algumas modalidades, a porção terapêutica é uma proteína ou um polipeptídeo, por exemplo, um anticorpo, um fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, a porção terapêutica é uma molécula pequena.

[0101] Como usado nesse documento, e bem compreendido na técnica, “tratar” uma condição ou “tratamento” da condição (por exemplo, as condições descritas nesse documento, tal como câncer) é uma abordagem para obter resultados benéficos ou desejados, tais como resultados clínicos. Os resultados benéficos ou desejados podem incluir, mas não estão limitados a, alívio ou melhoria de um ou mais de sintomas ou condições; diminuição da extensão da doença, distúrbio ou condição; estado estabilizado (isto é, sem agravamento) da doença, do(a) distúrbio ou condição; prevenir a propagação de

doenças, distúrbios ou condições; atrasar ou retardar o progresso da(o) doença, distúrbio ou condição; melhoria ou palição da(o) doença, distúrbio ou condição; e remissão (seja parcial ou total), seja detectável ou indetectável. No contexto do tratamento do câncer, “melhorar” pode incluir, por exemplo, reduzir a incidência de metástases, reduzir o volume do tumor, reduzir a vascularização do tumor e/ou reduzir a taxa de crescimento do tumor. “Palição” de um(a) doença, distúrbio ou condição significa que a extensão e/ou manifestações clínicas indesejáveis da(o) doença, distúrbio ou condição são diminuídas e/ou o curso de tempo da progressão é retardado ou prolongado, em comparação com a extensão ou o curso do tempo na ausência de tratamento.

[0102] Como usado nesse documento, o termo “antígeno associado a tumor” significa um antígeno que está presente nas células tumorais em uma quantidade significativamente maior do que nas células normais.

[0103] Como usado nesse documento, o termo “antígeno específico do tumor” refere-se a um antígeno que está presente endogenamente apenas nas células tumorais.

Breve Descrição dos Desenhos

[0104] A Figura 1 ilustra o volume relativo do tumor no modelo de tumor de camundongo singênico CT26 após o tratamento com vários inibidores do ponto de verificação.

[0105] A Figura 2 ilustra a biodistribuição de [^{177}Lu]-FPI-1755 no modelo de tumor de camundongo singênico CT-26.

[0106] A Figura 3 ilustra a eficácia aumentada de [^{225}Ac]-FPI-1792 em camundongos imunocompetentes vs. camundongos imunodeficientes.

[0107] A Figura 4 ilustra a sinergia entre o tratamento

com [^{225}Ac]-FPI-1792 e α -CTLA-4/PD-1 no modelo de camundongo singênico CT26.

[0108] A Figura 5 ilustra o desenvolvimento de imunidade protetora em camundongos tratados com [^{225}Ac]-FPI-1792 (“[^{225}Ac]-FPI-TAT” nos rótulos do gráfico) após novo desafio com CT26.

[0109] A Figura 6 ilustra a resposta de citocinas e o recrutamento de células T após o tratamento com [^{225}Ac]-FPI-1792.

[0110] A Figura 7 ilustra o desenvolvimento do modelo de IGF-1R “humanizado”.

[0111] Deve ser entendido que as figuras não são necessariamente desenhadas em escala, nem os objetos nas figuras necessariamente desenhados em escala em relação uns aos outros. As figuras são representações que se destinam a trazer clareza e compreensão para várias modalidades de aparelhos, sistemas e métodos revelados nesse documento. Sempre que possível, os mesmos números de referência serão usados em todos os desenhos para se referirem às mesmas partes ou semelhantes. Além disso, deve ser apreciado que os desenhos não se destinam a limitar o escopo dos presentes ensinamentos de nenhuma forma.

Descrição Detalhada

[0112] A presente revelação se refere a terapias combinadas para induzir ou melhorar uma resposta imunológica ao câncer usando radioimunoconjugados e inibidores do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o uso de métodos revelados nesse documento resulta em tratamento ou melhora do câncer.

[0113] Em algumas modalidades, uma dose menos eficaz do

radioimunoconjugado e/ou do inibidor do ponto de verificação é usada.

[0114] Porções de direcionamento radiorrotuladas (também conhecidas como radioimunoconjugados) são projetadas para ter como alvo uma proteína ou um receptor que é regulada(o) positivamente em um estado de doença e/ou específica(o) para células doentes (por exemplo, células tumorais) para dispensar uma carga útil radioativa para danificar e matar células de interesse. "Radioimunoterapia" refere-se a essa terapia quando a porção de direcionamento compreende um anticorpo, tipicamente um anticorpo monoclonal. O decaimento radioativo da carga útil produz uma partícula alfa, beta ou gama ou elétron Auger que pode causar efeitos diretos no DNA (tais como quebras de DNA de fita simples ou dupla) ou efeitos indiretos, tais como efeitos de bystander ou crossfire.

[0115] Os radioimunoconjugados tipicamente contêm uma porção de direcionamento biológico (por exemplo, um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo que se liga especificamente a uma molécula expressada em ou por um tumor, por exemplo, IGF-1R ou TEM-1/endosialina), uma porção quelante ou um complexo de metal de uma porção quelante (por exemplo, compreendendo um radioisótopo) e um ligante. Os conjugados podem ser formados anexando um quelato bifuncional à molécula de direcionamento biológico de modo que as alterações estruturais sejam mínimas, mantendo a afinidade do alvo. Um radioimunoconjugado pode ser formado por radiorrotulação de tal conjugado.

[0116] Os quelatos bifuncionais contêm estruturalmente um quelato, um ligante e um grupo de reticulação. Ao

desenvolver novos quelatos bifuncionais, a maioria dos esforços se concentra na porção quelante da molécula. Vários exemplos de quelatos bifuncionais foram descritos com várias estruturas cíclicas e acíclicas conjugadas a uma porção alvo. Bioconjugate Chem. 2000, 11, 510-519, Bioconjugate Chem.2012, 23, 1029-1039, Mol Imaging Biol (2011) 13:215-221, Bioconjugate Chem.2002,13,110-115].

Radioimunoconjugados

[0117] Radioimunoconjugados adequados para uso de acordo com a presente revelação geralmente têm a estrutura da Fórmula I-a:

A-L-B

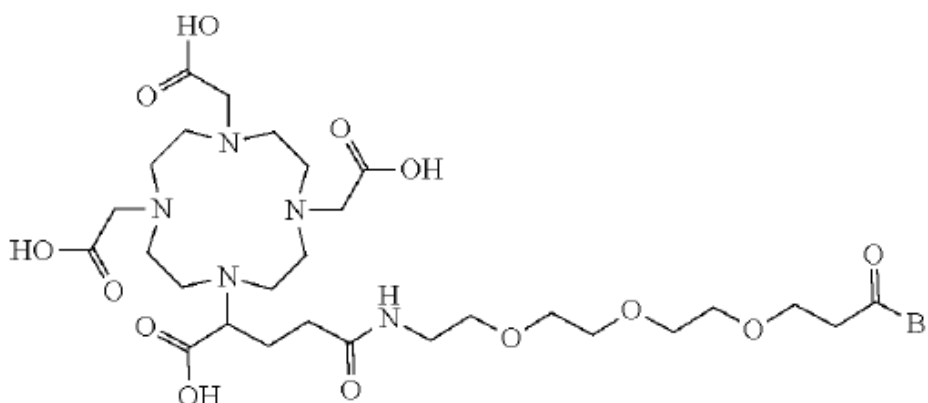
Fórmula I-a

em que A é uma porção quelante ou complexo de metal da mesma),

em que B é uma porção de direcionamento, e

em que L é um ligante.

[0118] Em algumas modalidades, o radioimunoconjugado compreende a seguinte estrutura:



em que B é a porção de direcionamento.

Porções de direcionamento

[0119] Porções de direcionamento incluem qualquer molécula ou qualquer parte de uma molécula que seja capaz de

se ligar a um determinado alvo. Em algumas modalidades, a porção de direcionamento compreende uma proteína ou um polipeptídeo. Em algumas modalidades, a porção de direcionamento é selecionada do grupo que consiste em anticorpos ou fragmentos de ligação a antígeno dos mesmos, nanocorpos, aficorpos (*affibodies*) e sequências de consenso de domínios de Fibronectina tipo III (por exemplo, Centirinas ou Adnectinas). Em algumas modalidades, uma porção é uma porção de direcionamento e uma terapêutica, isto é, a porção é capaz de se ligar a um determinado alvo e também confere um benefício terapêutico.

Anticorpos

[0120] Os anticorpos tipicamente compreendem duas cadeias polipeptídicas leves idênticas e duas cadeias polipeptídicas pesadas idênticas ligadas entre si por ligações dissulfeto. O primeiro domínio localizado no terminal amino de cada cadeia é variável na sequência de aminoácidos, fornecendo as especificidades de ligação a anticorpo de cada anticorpo individual. Essas são conhecidas como regiões pesadas variáveis (VH) e regiões leves variáveis (VL). Os outros domínios de cada cadeia são relativamente invariantes na sequência de aminoácidos e são conhecidos como regiões pesadas constantes (CH) e leves constantes (CL). As cadeias leves tipicamente compreendem uma região variável (VL) e uma região constante (CL). Uma cadeia pesada de IgG inclui uma região variável (VH), uma primeira região constante (CH1), uma região de dobradiça, uma segunda região constante (CH2) e uma terceira região constante (CH3). Em anticorpos IgE e IgM, a cadeia pesada inclui uma região constante adicional (CH4).

[0121] Os anticorpos descritos nesse documento podem incluir, por exemplo, anticorpos monoclonais, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos, anticorpos humanos, anticorpos humanizados, anticorpos de camelídeos, anticorpos quiméricos, Fvs de cadeia única (scFv), Fvs ligados por dissulfeto (sdFv) e anticorpos anti-idiotípicos (anti-Id) e fragmentos de ligação a antígeno de qualquer um dos acima. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo é humanizado. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo é quimérico. Os anticorpos podem ser de qualquer tipo (por exemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), classe (por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) ou subclasse.

[0122] O termo “fragmento de ligação a antígeno” de um anticorpo, como usado nesse documento, refere-se a um ou mais de fragmentos de um anticorpo que retêm a capacidade de se ligar especificamente a um antígeno. Exemplos de fragmentos de ligação abrangidos pelo termo “fragmento de ligação a antígeno” de um anticorpo incluem um fragmento Fab, um fragmento $F(ab')_2$, um fragmento Fd, um fragmento Fv, um fragmento scFv, um fragmento dAb (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), e uma região determinante de complementaridade isolada (CDR). Em algumas modalidades, um “fragmento de ligação a antígeno” compreende uma região variável da cadeia pesada e uma região variável da cadeia leve. Esses fragmentos de anticorpo podem ser obtidos usando técnicas convencionais conhecidas pelos técnicos no assunto, e os fragmentos podem ser triados quanto à utilidade da mesma maneira que os anticorpos intactos.

[0123] Os anticorpos ou fragmentos descritos nesse documento podem ser produzidos por qualquer método conhecido na técnica para a síntese de anticorpos (ver, por exemplo, Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2ª ed. 1988); Brinkman et al., 1995, *J. Immunol. Methods* 182:41-50; WO 92/22324; WO 98/46645). Os anticorpos quiméricos podem ser produzidos usando os métodos descritos em, por exemplo, Morrison, 1985, *Science* 229:1202, e anticorpos humanizados por métodos descritos na, por exemplo, Pat. N° 6.180.370.

[0124] Os anticorpos adicionais descritos nesse documento são anticorpos biespecíficos e anticorpos multivalentes, como descrito em, por exemplo, Segal et al., *J. Immunol. Methods* 248:1-6 (2001); e Tutt et al., *J. Immunol.* 147: 60 (1991).

Anticorpos do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1R)

[0125] O receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 é uma proteína transmembranar encontrada na superfície das células humanas ativada pelo fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e 2 (IGF-2). Em algumas modalidades, os radioimunoconjugados compreendem anticorpos contra o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1R). Embora não seja um oncogene típico, o IGF-1R promove a iniciação e a progressão do câncer, desempenhando um papel crítico na transformação mitogênica e a manutenção do fenótipo transformado. O IGF-1R foi associado ao desenvolvimento de múltiplos cânceres comuns, incluindo mama, pulmão (por exemplo, pulmão não pequeno), fígado, próstata, pâncreas, ovário, cólon,

melanoma, carcinoma adrenocortical e vários tipos de sarcomas. A sinalização de IGF-1R estimula a proliferação e o metabolismo das células tumorais, suporta a angiogênese e confere proteção contra a apoptose. Afeta fatores metastáticos (por exemplo, sinalização de hipóxia dependente de HIF-1), crescimento independente de ancoragem, bem como crescimento e sobrevivência de metástases tumorais após extravasamento. O IGF-1R também tem sido implicado no desenvolvimento, na manutenção e no enriquecimento de populações de células tronco cancerígenas resistentes terapêuticas.

[0126] Apesar da abundância de dados que implicam o papel do IGF-1R no câncer, a terapêutica direcionada ao IGF-1R ainda precisa demonstrar um impacto significativo na doença. Tem havido muita especulação sobre esta falta de eficácia, incluindo a incapacidade de identificar biomarcadores apropriados para a identificação do paciente, complexidade e interdependência da via de sinalização de IGF-1/IR e o desenvolvimento de outros mecanismos compensatórios do hormônio de crescimento [Beckwith and Yee, Mol Endocrinol, novembro de 2015, 29(11):1549-1557]. A radioimunoterapia, no entanto, pode fornecer um mecanismo viável para o tratamento de cânceres que superexpressam o receptor IGF-1, utilizando a capacidade do IGF-1R de sofrer internalização desencadeada por anticorpo e degradação lisossomal para dispensar radioisótopos direcionados dentro das células cancerígenas. A internalização e a degradação lisossomal de um radioimunoconjugado direcionado para IGF-1R prolongam o tempo de residência do radioisótopo dispensado dentro das células cancerígenas, maximizando assim o potencial para a

ocorrência de uma emissão de morte celular. No caso de actínio-225, que rende 4 partículas alfa por cadeia de decaimento, a morte celular pode ser realizada por tão pouco quanto 1 átomo de radionuclídeo dispensado por célula [Sgouros, et al. *J Nucl Med.* 2010, 51:311-2]. A morte celular devido ao impacto direto do DNA e à quebra por uma partícula alfa pode ocorrer na célula alvo ou em um raio de 2 ou 3 células não alvo para um determinado decaimento da partícula alfa. Além de ter um potencial antitumoral muito alto, os radioimunoconjugados direcionados a IGF-1R podem não gerar resistência mecânica, pois não dependem do bloqueio da ligação do ligante ao receptor para inibir o processo oncológico, como necessário com um anticorpo terapêutico.

[0127] Vários anticorpos IGF-1R foram desenvolvidos e investigados para o tratamento de vários tipos de câncer, incluindo figitumumabe, cixutumumabe, ganitumabe, AVE1642 (também conhecido como EM164 humanizado e huEM164), BIIB002, robatumumabe e teprotumumabe. Após a ligação ao IGF-1R, esses anticorpos são internalizados na célula e degradados por enzimas lisossomais. A combinação de superexpressão em células tumorais e internalização oferece a possibilidade de dispensar agentes de detecção diretamente no local do tumor, enquanto limita a exposição de tecidos normais a agentes tóxicos.

[0128] As CDRs da região variável da cadeia leve de AVE1642 têm as sequências:

SEQ ID NO: 1 (CDR-L1) RSSQSIVHSNVNTYLE

SEQ ID NO: 2 (CDR-L2) KVSNRFS

SEQ ID NO: 3 (CDR-L3) FQGSHVPPT

[0129] A região variável da cadeia leve de AVE1642 tem a sequência:

SEQ ID NO: 4

DVVMQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYK
VSNRF
SGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLEIKRTVAAPS
V FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK

[0130] As CDRs da região variável da cadeia pesada de AVE1642 têm as sequências:

SEQ ID NO: 5 (CDR-H1) SYWMH

SEQ ID NO: 6 (CDR-H2) GEINPSNGRTNY NQKFQG

SEQ ID NO: 7 (CDR-H3) GRPDYYGSSKWY FDV

[0131] A região variável da cadeia pesada de AVE1642 tem a sequência:

SEQ ID NO: 8

QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSN
GRTNY
NQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWGQGT
V TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG

Anticorpos para endosialina (TEM-1)

[0132] A endosialina, também conhecida como TEM-1 ou CD-248, é um antígeno expressado por células endoteliais associadas a tumor, células do estroma e pericitos.

[0133] Exemplos de anticorpos de endosialina incluem hMP-E-8.3 (revelado em WO 2017/134234, cujo conteúdo total é incorporado nesse documento por referência) e ontuxizumab (MORAb-004).

[0134] Em algumas modalidades, o anticorpo de endosialina ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo reconhece um epítopo com uma sequência de aminoácidos de SRDHQIPVIAAN

(SEQ ID NO: 9).

[0135] Em algumas modalidades, a região variável da cadeia pesada do anticorpo de endosialina ou fragmento de ligação a anticorpo do mesmo compreende as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) tendo as seguintes sequências:

CDR-H1: GYGVN (SEQ ID NO: 10) ou GFSLTGYGVN (SEQ ID NO: 11)

CDR-H2: MIWVDGSTDYN SALKS (SEQ ID NO: 12)

CDR-H3: GGYGAMDY (SEQ ID NO: 13)

[0136] Em algumas modalidades, a região variável da cadeia leve do anticorpo de endosialina ou fragmento de ligação a anticorpo do mesmo compreende as regiões determinantes de complementaridade (CDRs) com as seguintes sequências:

CDR-L1: HASQNIN VWLT (SEQ ID NO: 14)

CDR-L2: KASNLHT (SEQ ID NO: 15)

CDR-L3: QQGQSY PWT (SEQ ID NO: 16)

[0137] Em algumas modalidades, o anticorpo de endosialina ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo é um anticorpo humanizado.

[0138] Em algumas modalidades, a região variável da cadeia pesada do anticorpo de endosialina ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 17, 18, 19 ou 20:

VH1 humanizado:

QVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTGYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWVDG
STDYN

SALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYGAMDYWGQGTLVTVS

S

(SEQ ID NO: 17)

VH2 humanizado:

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTGYGVNWIRQPPEKGLEWIGMIWVDG

STDYN

SALKSRVNISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYGAMDYWGQGLVTVS

S

(SEQ ID NO: 18)

VH3 humanizado:

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTGYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWVDG

STDYN

SALKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYGAMDYWGQGLVTVS

S

(SEQ ID NO: 19)

VH4 humanizado:

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTGYGVNWIRQPPEKGLEWIGMIWVDG

STDYN

SALKSRVNISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYGAMDYWGQGLVTVS

S

(SEQ ID NO: 20)

[0139] Em algumas modalidades, a região variável da cadeia leve do anticorpo de endosialina ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 21, 22, 23 ou 24:

VL1 humanizado:

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCHASQNINWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLH

TGVPS

RFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGGGTKLEIK

(SEQ ID NO: 21)

VL2 humanizado:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCHASQNINVLWTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLH

TGVPS

RFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQGQSYPTFGGGTKLEIK

(SEQ ID NO: 22)

VL3 humanizado:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQNINVLWTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLH

TGVPS

RFSGSGSGTDFFTLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGGGTKLEIK

(SEQ ID NO: 23)

VL4 humanizado:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQNINVLWTWYQQKPEKAPKSLIYKASNLH

TGVPS

RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGGGTKLEIK

(SEQ ID NO: 24)

Nanocorpos

[0140] Os nanocorpos são fragmentos de anticorpos que consistem em um único domínio de anticorpo variável monomérico. Os nanocorpos também podem ser referidos como anticorpos de domínio único. Como os anticorpos, os nanocorpos se ligam seletivamente a um antígeno específico. Os nanocorpos podem ser domínios variáveis da cadeia pesada ou domínios da cadeia leve. Os nanocorpos podem ocorrer naturalmente ou ser produto de engenharia biológica. Os nanocorpos podem ser biologicamente manipulados geneticamente por mutagênese sítio-dirigida ou manipulação genética mutagênica (por exemplo, exibição de fago, exibição de levedura, exibição bacteriana, exibição de mRNA, exibição de ribossomo).

Aficorpos (*Affibodies*)

[0141] Aficorpos (*Affibodies*) são polipeptídeos ou proteínas manipulado(a)s geneticamente para se ligarem a um antígeno específico. Como tal, os aficorpos (*affibodies*) podem ser considerados como certas funções miméticas de anticorpos. Os aficorpos (*affibodies*) podem ser variantes manipuladas geneticamente do domínio B na região de ligação à imunoglobulina da proteína estafilocócica A. Os aficorpos (*affibodies*) podem ser variantes manipuladas geneticamente do domínio Z, um domínio B que tem menor afinidade para a região Fab. Os aficorpos (*affibodies*) podem ser biologicamente manipulados geneticamente por mutagênese sítio-dirigida ou triagem mutagênica (por exemplo, exibição de fago, exibição de levedura, exibição bacteriana, exibição de mRNA, exibição de ribossomo).

[0142] Moléculas de aficorpo (*affibody*) mostrando ligação específica a uma variedade de proteínas diferentes (por exemplo, insulina, fibrinogênio, transferrina, fator de necrose tumoral- α , IL-8, gp120, CD28, albumina sérica de humano, IgA, IgE, IgM, HER2 e EGFR) foram geradas, demonstrando afinidades (K_d) na faixa de μ M a pM.

Domínios de Fibronectina tipo III

[0143] O domínio da fibronectina tipo III é um domínio de proteína evolutivamente conservado, encontrado em uma ampla variedade de proteínas extracelulares. O domínio da fibronectina tipo III tem sido usado como um arcabouço molecular para produzir moléculas capazes de se ligar seletivamente a um antígeno específico. Variantes dos domínios de Fibronectina tipo III (FN3) que foram manipuladas geneticamente para ligação seletiva também podem ser referidas como monocorpos. Os domínios FN3 podem ser

biologicamente manipulados geneticamente por mutagênese sítio-dirigida ou triagem mutagênica (por exemplo, exibição de CIS, exibição de fago, exibição de levedura, exibição bacteriana, exibição de mRNA, exibição de ribossomo).

Polipectídeos modificados

[0144] Os polipeptídeos usados de acordo com a revelação podem ter uma sequência de aminoácidos modificada. Os polipeptídeos modificados podem ser substancialmente idênticos ao polipeptídeo de referência correspondente (por exemplo, a sequência de aminoácidos do polipeptídeo modificado pode ter pelo menos 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade com a sequência de aminoácidos do polipeptídeo de referência). Em certas modalidades, a modificação não destrói significativamente uma atividade biológica desejada (por exemplo, ligação a IGF-1R ou a endosialina). A modificação pode reduzir (por exemplo, em pelo menos 5%, 10%, 20%, 25%, 35%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% ou 95%), pode ter nenhum efeito, ou pode aumentar (por exemplo, em pelo menos 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 200%, 500% ou 1000%) a atividade biológica do polipeptídeo original. O polipeptídeo modificado pode ter ou pode otimizar uma característica de um polipeptídeo, como estabilidade *in vivo*, biodisponibilidade, toxicidade, atividade imunológica, identidade imunológica e propriedades de conjugação.

[0145] As modificações incluem aquelas por processos naturais, tais como processamento pós-tradução, ou por técnicas de modificação química conhecidas na técnica. As modificações podem ocorrer em qualquer lugar em um polipeptídeo, incluindo a cadeia principal polipeptídica, as

cadeias laterais de aminoácidos e o terminal amino ou carboxi. O mesmo tipo de modificação pode estar presente no mesmo ou em vários graus em vários locais em um determinado polipeptídeo, e um polipeptídeo pode conter mais de um tipo de modificação. Os polipeptídeos podem ser ramificados como um resultado da ubiquitinação e podem ser cíclicos, com ou sem ramificação. Os polipeptídeos cíclicos, ramificados e cíclicos ramificados podem resultar de processos naturais pós-tradução ou podem ser feitos sinteticamente. Outras modificações incluem peguilação, acetilação, acilação, adição de grupo acetomidometil (Acm), ADP-ribosilação, alquilação, amidação, biotinilação, carbamoilação, carboxietilação, esterificação, ligação covalente a flavina, ligação covalente a uma porção heme, ligação covalente de um nucleotídeo ou derivado de nucleotídeo, ligação covalente do fármaco, ligação covalente de um marcador (por exemplo, fluorescente ou radioativo), ligação covalente de um lipídeo ou derivado de lipídeo, ligação covalente de fosfatidilinositol, reticulação, ciclização, formação de ligação dissulfeto, desmetilação, formação de reticulações covalentes, formação de cistina, formação de piroglutamato, formilação, gama-carboxilação, glicosilação, formação de âncora de GPI, hidroxilação, iodação, metilação, miristoilação, oxidação, processamento proteolítico, fosforilação, prenilação, racemização, selenoilação, sulfatação, adição de aminoácidos mediada por transferência de RNA a proteínas, tal como arginilação e ubiquitinação.

[0146] Um polipeptídeo modificado também pode incluir uma inserção, eliminação ou substituição de aminoácido, conservadora ou não conservadora (por exemplo, D-

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

[0147] Os polipeptídeos preparados sinteticamente podem incluir substituições de aminoácidos não codificados naturalmente pelo DNA (por exemplo, aminoácidos não naturais ou não naturais). Exemplos de aminoácidos de ocorrência não natural incluem D-aminoácidos, aminoácidos N-protégidos, um aminoácido tendo um grupo acetilaminometil ligado a um átomo de enxofre de uma cisteína, um aminoácido peguilado, os aminoácidos ômega da fórmula $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, em que n é 2-6, aminoácidos neutros não polares, tais como, sarcosina, t-butil alanina, t-butil glicina, N-metil isoleucina e norleucina. A fenilglicina pode substituir Trp, Tyr ou Phe; citrulina e sulfóxido de metionina são neutros não polares,

o ácido cisteico é ácido e a ornitina é básica. A prolina pode ser substituída por hidroxiprolina e reter as propriedades que conferem conformação.

[0148] Os análogos podem ser gerados por mutagênese substitucional e reter a atividade biológica do polipeptídeo original. Exemplos de substituições identificadas como “substituições conservativas” são mostrados na Tabela 1. Se tais substituições resultarem em uma mudança não desejada, então outros tipos de substituições, denominadas “substituições exemplificativas” na Tabela 1, ou como descrito adicionalmente nesse documento em referência às classes de aminoácidos, são apresentados e os produtos triados.

Tabela 1: Substituições de Aminoácidos

Resíduo original	Substituição Exemplificativa	Substituição Conservativa
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg	Gln
Asp (D)	Glu	Glu
Cys (C)	Ser	Ser
Gln (Q)	Asn	Asn
Glu (E)	Asp	Asp
Gly (G)	Pro	Pro
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe, norleucina	Leu
Leu (L)	Norleucina, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys (K)	Arg, Gln, Asn	Arg

Resíduo original	Substituição Exemplificativa	Substituição Conservativa
Met (M)	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala	Leu
Pro (P)	Gly	Gly
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala, norleucina	Leu

[0149] Modificações substanciais na função ou identidade imunológica são realizadas selecionando substituições que diferem significativamente em seu efeito na manutenção (a) da estrutura da cadeia principal do polipeptídeo na área da substituição, por exemplo, como uma folha ou conformação helicoidal, (b) a carga ou hidrofobicidade da molécula no local alvo, ou (c) a maior parte da cadeia lateral.

Porções quelantes e complexos de metal das mesmas

Metades quelantes

[0150] Exemplos de porções quelantes adequadas incluem, mas não estão limitados a, DOTA (ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acético), DOTMA ácido (1R,4R,7R,10R)- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -tetrametil-1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acético, DOTAM (1,4,7,10-tetrakis(carbamoilmetil)-1,4,7,10-tetra-azaciclododecano), DOTPA (ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetra- propiônico), DO3AM-ácido acético ácido (2-(4,7,10-tris(2-amino-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetra-azaciclododecan-1-il)acético), DOTA-GA anidrido ácido (2,2',2''-(10-(2,6-

dioxotetra-hidro-2H-piran-3-il)-1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7-triil)triacético, DOTP ácido (1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetra(metileno fosfônico)), DOTMP ácido (1,4,6,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetrametileno fosfônico, DOTA-4AMP ácido (1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetracis(acetamido metilenofosfônico), CB-TE2A ácido (1,4,8,11-tetra-azabicciclo[6.6.2]hexadecano-4,11-diacético), NOTA ácido (1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-triacético), NOTP ácido (1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-tri(metileno fosfônico), TETPA (ácido 1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecano-1,4,8,11-tetrapropiônico), TETA ácido (1,4,8,11-tetra-azaciclotetradecano-1,4,8,11-tetra-acético), HEHA ácido (1,4,7,10,13,16-hexa-azaciclo-hexadecano-1,4,7,10,13,16-hexaacético), PEPA ácido (1,4,7,10,13-penta-azaciclopentadecano-N,N',N'', N''',N''''-penta-acético), H₄octapa ácido (N,N'-bis(6-carboxi-2-piridilmetil)-etilenodiamina-N,N'-diacético), H₂dedpa (1,2-[[6-(carboxi)-piridin-2-il]-metilamino]etano), H₆phospa (N,N'-(metilenofosfonato)-N, N'-[6-(metoxycarbonil)piridin-2-il]-metil-1,2-diaminoetano), TTHA ácido (trietilenotetramina-N,N,N', N'',N''',N''''-hexaacético), D02P (ácido tetra-azaciclododecano dimetanofosfônico), HP-D03A (ácido hidroxipropiltetra-azaciclododecanetriacético), EDTA (ácido etilenodiaminotetra-acético), Deferoxamina, DTPA (ácido dietilenotriamina-penta-acético), DTPA-BMA (ácido dietilenotriaminapenta-acético-bismetilamida), HOPO (hidroxipiridinonas octadentadas) ou porfirinas.

[0151] Em algumas modalidades, os radioimunoconjugados compreendem um complexo de metal de uma porção quelante. Por

exemplo, grupos quelantes podem ser usados em combinações de quelato de metal com metais, tais como, manganês, ferro e gadolínio e isótopos (por exemplo, isótopos na faixa de energia geral de 60 a 4.000 keV), tal como qualquer um dos radioisótopos e radionuclídeos discutidos nesse documento.^{2,}

2 2,

[0152] Em algumas modalidades, as porções quelantes são úteis como agentes de detecção, e radioimunoconjugados compreendendo essas porções quelantes detectáveis podem, portanto, ser usados como agentes de diagnóstico ou teranósticos.

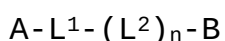
Radioisótopos e radionuclídeos

[0153] Em algumas modalidades, o complexo de metal compreende um radionuclídeo. Exemplos de radioisótopos e radionuclídeos adequados incluem, mas não estão limitados a, ³H, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³⁵S, ⁴⁷Sc, ⁵⁵Co, ⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁷Cu, ⁶⁸Ga, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸²Rb, ⁸⁹Zr, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, ⁹⁰Y, ⁹⁷Ru, ⁹⁹Tc, ^{99m}Tc, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹¹¹In, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu, ^{117m}Sn, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ²⁰¹Tl, ²⁰³Pb, ²¹¹At, ²¹²Pb, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²²³Ra, ²²⁵Ac, ²²⁷Th, e ²²⁹Th.

[0154] Em algumas modalidades, o radionuclídeo é um emissor alfa, por exemplo, Astatina-211 (²¹¹At), Bismuto-212 (²¹²Bi), Bismuto-213 (²¹³Bi), Actínio -225 (²²⁵Ac), Rádio-223 (²²³Ra), Chumbo-212 (²¹²Pb), Tório-227 (²²⁷Th), ou Térbio-149 (¹⁴⁹Tb).

Ligantes

[0155] Em algumas modalidades, o ligante é mostrado dentro da estrutura da Fórmula I-b, como aquela parte da Fórmula I-b ausente A e B:



Fórmula I-b

(A e B são como definidos na Fórmula I-a).

[0156] Assim, em algumas modalidades, o ligante é $-L^1-(L^2)_n-$,

em que L^1 é alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído, heteroalquila C_1-C_6 substituído, arila substituído ou heteroarila;

n é 1-5; e

cada L^2 , independentemente, tem a estrutura:

$(-X^1-L^3-Z^1-)$

Fórmula II

em que X^1 é $C=O(NR^1)$, $C=S(NR^1)$, $OC=O(NR^1)$, $NR^1C=O(O)$, $NR^1C=O(NR^1)$, $-CH_2PhC=O(NR^1)$, $-CH_2Ph(NH)C=S(NR^1)$, O, ou NR^1 ; e cada R^1 é independentemente H ou alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído ou heteroalquila C_1-C_6 opcionalmente substituído, arila ou heteroarila substituído, em que alquila C_1-C_6 pode ser substituído por oxo (=O), heteroarila ou uma combinação dos mesmos;

L^3 é alquila C_1-C_{50} opcionalmente substituído ou heteroalquil C_1-C_{50} opcionalmente substituído ou polietileno glicol C_5-C_{20} ; Z^1 é CH_2 , $C=O$, $C=S$, $OC=O$, $NR^1C=O$, NR^1 e R^1 é um hidrogênio ou alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído, pirrolidina-2,5-diona.

Grupos de reticulação

[0157] Em algumas modalidades, os radioimunoconjugados compreendem um grupo de reticulação em vez de ou em adição à porção de direcionamento ou porção terapêutica (por exemplo, B na Fórmula I compreende um grupo de reticulação).

[0158] Um grupo de reticulação é um grupo reativo que é capaz de unir duas ou mais moléculas por uma ligação

covalente. Os grupos de reticulação podem ser usados para anexar o ligante e a porção quelante a uma porção terapêutica ou de direcionamento. Os grupos de reticulação também podem ser usados para anexar o ligante e a porção quelante a um alvo *in vivo*. Em algumas modalidades, o grupo de reticulação é um grupo de reticulação amino-reativo, metionina-reativo ou tiol-reativo ou um acoplamento mediado por sortase. Em algumas modalidades, o grupo de reticulação amino-reativo ou tiol-reativo compreende um éster ativado, tal como um éster de hidroxissuccinimida, éster de 2,3,5,6-tetrafluorofenol, éster de 4-nitrofenol ou um imidato, anidrido, tiol, dissulfeto, maleimida, azida, alquino, alquino tenso, alqueno tenso, halogênio, sulfonato, haloacetil, amina, hidrazida, diazirina, fosfina, tetrazina, isotiocianato ou oxaziridina. Em algumas modalidades, a sequência de reconhecimento de sortase pode compreender uma sequência de aminoácidos de glicina-glicina-glicina (GGG) e/ou LPTXG terminal, em que X é qualquer aminoácido. Uma pessoa técnica no assunto entenderá que o uso de grupos de reticulação não está limitado às construções específicas reveladas nesse documento, mas pode incluir outros grupos de reticulação conhecidos.

Inibidores do ponto de verificação

[0159] Em algumas modalidades, um inibidor do ponto de verificação é coadministrado com um radioimunoconjugado. Geralmente, os inibidores do ponto de verificação adequados inibem uma proteína do ponto de verificação imunossupressora. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação inibe uma proteína selecionada do grupo que consiste em antígeno 4 associado a linfócitos T

citotóxicos (CTLA-4), morte programada 1 (PD-1), ligando de morte programada-1 (PD-L1), LAG-3, mucina 3 de imunoglobulina de células T (TIM-3) e receptores semelhante a imunoglobulina de células assassinas (KIRs).

[0160] Por exemplo, em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é capaz de se ligar a CTLA-4, PD-1 ou PD-L1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação interfere na interação (por exemplo, interfere na ligação) entre PD-1 e PD-L1.

[0161] Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é uma molécula pequena.

[0162] Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, por exemplo, um anticorpo monoclonal. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um anticorpo humano ou humanizado ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um anticorpo de camundongo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

[0163] Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um anticorpo CTLA-4. Exemplos não limitativos de anticorpos CTLA-4 incluem BMS-986218, BMS-986249, ipilimumabe, tremelimumabe (anteriormente ticilimumabe, CP-675,206), MK-1308 e REGN-4659. Um exemplo adicional de um anticorpo CTLA-4 é 4F10-11, um anticorpo monoclonal de camundongo.

[0164] Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um anticorpo PD-1. Exemplos não limitativos de anticorpos PD-1 incluem camrelizumabe, cemiplumabe, nivolumabe, pembrolizumabe, sintilimabe, tislelizumabe e

toripalimabe. Um exemplo adicional de um anticorpo PD-1 é RMP1-14, um anticorpo monoclonal de camundongo.

[0165] Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um anticorpo PD-L1. Exemplos não limitativos de anticorpos PD-L1 incluem atezolizumabe, avelumabe e durvalumabe.

[0166] Em algumas modalidades, uma combinação de mais de um inibidor do ponto de verificação é usada. Por exemplo, em algumas modalidades, um inibidor de CTLA-4 e um inibidor de PD-1 ou PD-L1 são usados.

Indivíduos

[0167] Em alguns métodos revelados, uma terapia (por exemplo, compreendendo um agente terapêutico) é administrada a um indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo é um mamífero, por exemplo, um humano.

[0168] Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu ou está recebendo outra terapia. Por exemplo, em algumas modalidades, o indivíduo recebeu ou está recebendo um radioimunoconjugado. Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu ou está recebendo um inibidor do ponto de verificação.

[0169] Em algumas modalidades, o indivíduo tem câncer ou está em risco de desenvolver câncer. Por exemplo, o indivíduo pode ter sido diagnosticado com câncer. O câncer pode ser um câncer primário ou um câncer metastático. Os indivíduos podem ter qualquer estágio do câncer, por exemplo, estágio I, estágio II, estágio III ou estágio IV com ou sem envolvimento de linfonodos e com ou sem metástases. As composições fornecidas podem prevenir ou reduzir o crescimento do câncer e/ou de outra forma melhorar o câncer (por exemplo, prevenir

ou reduzir metástases). Em algumas modalidades, o indivíduo não tem câncer, mas foi determinado que está em risco de desenvolver câncer, por exemplo, devido à presença de um ou mais fatores de risco, tais como, exposição ambiental, presença de uma ou mais de mutações ou variantes genéticas, histórico familiar, etc. Em algumas modalidades, o indivíduo não foi diagnosticado com câncer.

[0170] Em algumas modalidades, o câncer é um tumor sólido.

[0171] Em algumas modalidades, o câncer de tumor sólido é câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pâncreas, câncer de cabeça e pescoço, câncer de próstata, câncer colorretal, sarcoma, carcinoma adrenocortical, câncer neuroendócrino, Sarcoma de Ewing, múltiplo mieloma ou leucemia mieloide aguda.

[0172] Em algumas modalidades, o câncer é um câncer não sólido (por exemplo, líquido (por exemplo, hematológico)).

Administração e dosagem

Doses eficazes e mais menos eficazes

[0173] A presente revelação fornece terapias combinadas em que as quantidades de cada agente terapêutico podem ou não ser, por si só, terapeuticamente eficazes. Por exemplo, são fornecidos métodos que compreendem a administração de uma primeira terapia e uma segunda terapia em quantidades que, juntas, são eficazes para tratar ou melhorar um distúrbio, por exemplo, câncer. Em algumas modalidades, pelo menos uma dentre a primeira e a segunda terapia é administrada ao indivíduo em uma dose menos eficaz. Em algumas modalidades, a primeira e a segunda terapias são

administradas em doses menos eficazes.

[0174] Em algumas modalidades, a primeira terapia compreende um radioimunoconjugado e a segunda terapia compreende um inibidor do ponto de verificação.

[0175] Em algumas modalidades, a primeira terapia compreende um inibidor do ponto de verificação e a segunda terapia compreende um radioimunoconjugado.

[0176] Em algumas modalidades, as combinações terapêuticas como reveladas nesse documento são administradas a um indivíduo de uma maneira (por exemplo, quantidade de dosagem e tempo) suficiente para curar ou pelo menos parar parcialmente os sintomas do distúrbio e suas complicações. No contexto de uma única terapia (uma "monoterapia"), uma quantidade adequada para cumprir este propósito é definida como uma "quantidade terapeuticamente eficaz", uma quantidade de um composto suficiente para melhorar substancialmente pelo menos um sintoma associado à doença ou condição médica. A "quantidade terapeuticamente eficaz" tipicamente varia dependendo do agente terapêutico. Para agentes terapêuticos conhecidos, as quantidades terapeuticamente eficazes relevantes podem ser conhecidas ou facilmente determinadas por aqueles com habilidade na técnica.

[0177] Por exemplo, no tratamento do câncer, um agente ou composto que diminui, previne, retarda, suprime ou interrompe qualquer sintoma da doença ou condição seria terapeuticamente eficaz. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente ou composto não é necessária para curar uma doença ou condição, mas irá fornecer um tratamento para uma doença ou condição tal que o início da doença ou condição

seja retardado, impedido ou prevenido, ou a doença ou condição os sintomas são atenuados ou o termo da doença ou condição é alterado ou, por exemplo, é menos grave ou a recuperação é acelerada em um indivíduo. Por exemplo, um tratamento pode ser terapeuticamente eficaz se fizer com que um câncer regrida ou retarde o crescimento do câncer.

[0178] O regime de dosagem (por exemplo, quantidades de cada terapêutica, tempo relativo de terapias, etc.) que é eficaz para esses usos pode depender da gravidade da doença ou condição e do peso e estado geral do indivíduo. Por exemplo, a quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição particular compreendendo um agente terapêutico aplicado a mamíferos (por exemplo, humanos) pode ser determinada pelo técnico de habilidade comum levando em consideração as diferenças individuais em idade, peso e condição do mamífero. Como certos conjugados da presente revelação exibem uma capacidade potencializada de direcionar as células cancerígenas e residualizar, a dosagem desses compostos pode ser menor que a (por exemplo, menor que ou igual a cerca de 90%, 75%, 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% ou 0,1% da) dose equivalente necessária para um efeito terapêutico do agente não conjugado. Quantidades terapeuticamente eficazes e/ou ótimas também podem ser determinadas empiricamente por aqueles técnicos no assunto. Assim, doses menos eficazes também podem ser determinadas por aqueles técnicos no assunto.

[0179] Administrações únicas ou múltiplas de uma composição (por exemplo, uma composição farmacêutica compreendendo um agente terapêutico) podem ser realizadas

com níveis de dose e padrão sendo selecionados pelo médico assistente. A dose e o cronograma de administração podem ser determinados e ajustados com base na gravidade da doença ou condição no indivíduo, que pode ser monitorada(o) ao longo do curso do tratamento de acordo com os métodos comumente praticados por médicos ou aqueles descritos nesse documento.

[0180] Nos métodos de terapia de combinação revelados, a primeira e a segunda terapias podem ser administradas sequencialmente ou simultaneamente a um indivíduo. Por exemplo, uma primeira composição compreendendo um primeiro agente terapêutico e uma segunda composição compreendendo um segundo agente terapêutico podem ser administradas sequencialmente ou simultaneamente a um indivíduo. Alternativamente ou adicionalmente, uma composição compreendendo uma combinação de um primeiro agente terapêutico e um segundo agente terapêutico pode ser administrada ao indivíduo.

[0181] Em algumas modalidades, o radioimunoconjugado é administrado em uma dose única. Em algumas modalidades, o radioimunoconjugado é administrado mais de uma vez. Quando o radioimunoconjugado é administrado mais de uma vez, a dose de cada administração pode ser a mesma ou diferente.

[0182] Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é administrado em uma dose única. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é administrado mais de uma vez, por exemplo, pelo menos duas vezes, pelo menos três vezes, etc. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é administrado várias vezes de acordo com um cronograma regular ou semirregular, por exemplo, uma vez a cada aproximadamente duas semanas,

uma vez por semana, duas vezes por semana, três vezes por semana ou mais de três vezes por semana. Quando o inibidor do ponto de verificação é administrado mais de uma vez, a dose de cada administração pode ser a mesma ou diferente. Por exemplo, o inibidor do ponto de verificação pode ser administrado em uma quantidade de dose inicial e, em seguida, as dosagens subsequentes do inibidor do ponto de verificação podem ser maiores ou menores do que a quantidade de dose inicial.

[0183] Em algumas modalidades, a primeira dose do inibidor do ponto de verificação é administrada ao mesmo tempo que a primeira dose do radioimunoconjugado. Em algumas modalidades, a primeira dose do inibidor do ponto de verificação é administrada antes da primeira dose de radioimunoconjugado. Em algumas modalidades, a primeira dose do inibidor do ponto de verificação é administrada após a primeira dose de radioimunoconjugado. Em algumas modalidades, doses subsequentes do inibidor do ponto de verificação são administradas.

[0184] Em algumas modalidades, radioimunoconjugados (ou uma composição dos mesmos) e inibidores do ponto de verificação (ou uma composição dos mesmos) são administrados dentro de 28 dias (por exemplo, dentro de 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1 dia (s)) de cada um.

[0185] Em algumas modalidades, radioimunoconjugados (ou uma composição dos mesmos) e inibidores do ponto de verificação (ou uma composição dos mesmos) são administrados dentro de 90 dias (por exemplo, dentro de 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 ou 1 dia(s) um do outro. Em várias modalidades, o inibidor do ponto de verificação é

administrado ao mesmo tempo que o radioimunoconjugado. Em várias modalidades, o inibidor do ponto de verificação é administrado várias vezes após a primeira administração de radioimunoconjugado.

[0186] Em algumas modalidades, composições (tais como composições compreendendo radioimunoconjugados) são administradas para planejamento de tratamento de radiação ou para fins de diagnóstico. Quando administradas para o planejamento do tratamento com radiação ou para fins de diagnóstico, as composições podem ser administradas a um indivíduo em uma dose diagnóstica eficaz e/ou uma quantidade eficaz para determinar a dose terapeuticamente eficaz. Em algumas modalidades, uma primeira dose do conjugado ou de uma composição revelada (por exemplo, composição farmacêutica) do mesmo é administrada em uma quantidade eficaz para o planejamento do tratamento de radiação, seguida da administração de uma terapia de combinação incluindo um conjugado como revelado nesse documento e outro terapêutico.

[0187] As composições farmacêuticas que compreendem um ou mais de agentes (por exemplo, radioimunoconjugados e ou inibidores do ponto de verificação) podem ser formuladas para uso de acordo com métodos e sistemas revelados em uma variedade de sistemas de dispensação de fármacos. Um ou mais de excipientes ou veículos fisiologicamente aceitáveis também pode(m) ser incluído(s) na composição para formulação adequada. Exemplos de formulações adequadas são encontrados em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17^a ed., 1985. Para uma breve revisão dos métodos para dispensação de fármacos, ver, por exemplo, Langer (*Science* 249:1527-1533, 1990).

Formulações

[0188] As composições farmacêuticas podem ser formuladas para administração parenteral, intranasal, tópica, oral ou local, tal como por um meio transdérmico, para tratamento profilático e/ou terapêutico. As composições farmacêuticas podem ser administradas por via parenteral (por exemplo, por injeção intravenosa, intramuscular ou subcutânea), ou por ingestão oral, ou por aplicação tópica ou injeção intra-articular em áreas afetadas pela condição vascular ou de câncer. Exemplos de vias de administração adicionais incluem administração intravascular, intra-arterial, intratumoral, intraperitoneal, intraventricular, intraepidural, bem como administração nasal, oftálmica, intraescleral, intraorbital, retal, tópica ou por inalação de aerossol. Também são especificamente contempladas a administração de liberação sustentada, por meios como injeções de depot ou implantes ou componentes erodíveis. As composições adequadas incluem composições que compreendem agentes (por exemplo, compostos como revelados nesse documento) dissolvidos ou suspensos em um carreador aceitável, de preferência um carreador aquoso, por exemplo, água, água tamponada, solução salina ou PBS, entre outros, por exemplo, para administração parenteral. As composições podem conter substâncias auxiliares farmacêuticamente aceitáveis para aproximar as condições fisiológicas, tais como ajuste de pH e agentes tamponantes, agentes de ajuste de tonicidade, agentes umectantes ou detergentes, entre outros. Em algumas modalidades, as composições são formuladas para dispensação oral; por exemplo, as composições podem conter ingredientes inertes, tais como aglutinantes ou cargas para a formulação de uma

forma de dosagem unitária, tal como um comprimido ou uma cápsula. Em algumas modalidades, as composições são formuladas para administração local; por exemplo, as composições podem conter ingredientes inertes, tais como, solventes ou emulsionantes para a formulação de um creme, uma pomada, um gel, uma pasta ou um colírio.

[0189] As composições podem ser esterilizadas, por exemplo, por técnicas convencionais de esterilização, ou esterilizadas por filtração. As soluções aquosas podem ser acondicionadas para uso como estão, ou liofilizadas, a preparação liofilizada sendo combinada com um carreador aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações será tipicamente entre 3 e 11, mais de preferência entre 5 e 9 ou entre 6 e 8, e mais de preferência entre 6 e 7, tal como 6 a 6,5. Em algumas modalidades, as composições na forma sólida são acondicionadas em múltiplas unidades de dose única, cada uma contendo uma quantidade fixa do agente ou de agentes mencionados acima, tal como em uma embalagem selada de comprimidos ou cápsulas. Em algumas modalidades, as composições na forma sólida são acondicionadas em um recipiente para uma quantidade flexível, tal como em um tubo compressível projetado para um creme ou uma pomada de aplicação tópica.

Efeitos

[0190] Em algumas modalidades, os métodos da presente revelação resultam em um efeito terapêutico. Em algumas modalidades, o efeito terapêutico compreende uma resposta imunológica, por exemplo, uma resposta imunológica compreende um aumento nas células T, por exemplo, CD8⁺ (por exemplo, células CD8⁺ produtoras de IFN γ) e/ou células CD4⁺.

Em algumas modalidades, as células T compreendem células T específicas para um antígeno associado ao tumor ou antígeno específico do tumor expressado no câncer sendo tratado ou melhorado. Em algumas modalidades, o aumento de células T é observado no tumor em relação ao baço.

[0191] Em algumas modalidades, a etapa de administração resulta em pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65% ou pelo menos 70% da população total de células T em uma amostra no mamífero sendo específico para o antígeno associado ao tumor ou antígeno específico do tumor. Em algumas modalidades, a amostra é uma amostra de tumor.

[0192] Em algumas modalidades, o efeito terapêutico compreende uma diminuição no volume do tumor, um volume do tumor estável ou uma taxa reduzida de aumento no volume do tumor. Em algumas modalidades, o efeito terapêutico compreende uma diminuição da incidência de recorrência ou metástase.

Outros agentes

[0193] Em algumas modalidades, os métodos revelados incluem ainda a administração de um agente antiproliferativo, sensibilizador de radiação ou um agente imunorregulador ou imunomodulador.

[0194] Por “antiproliferativo” ou “agente antiproliferativo”, como usado indistintamente nesse documento, entende-se qualquer agente anticâncer, incluindo os agentes antiproliferativos listados na Tabela 2, qualquer um dos quais pode ser usado em combinação com um radioimunoconjugado para tratar uma condição ou um

distúrbio. Os agentes antiproliferativos também incluem derivados de organo-platina, naftoquinona e derivados de benzoquinona, ácido crisofânico e derivados de antroquinona dos mesmos.

[0195] Por “agente imunorregulador” ou “agente imunomodulador”, como usado indistintamente nesse documento, entende-se qualquer imunomodulador, incluindo aqueles listados na Tabela 2, qualquer um dos quais pode ser usado em combinação com um radioimunoconjugado.

[0196] Como usado nesse documento, “sensibilizador de radiação” inclui qualquer agente que aumenta a sensibilidade das células cancerígenas à terapia de radiação. Sensibilizadores de radiação podem incluir, mas não estão limitados a, 5-fluorouracil, análogos de platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina), gemcitabina, antagonistas de EGFR (por exemplo, cetuximabe, gefitinibe), inibidores de farnesiltransferase, inibidores de COX-2, antagonistas de bFGF e antagonistas de VEGF.

Tabela 2		
Agentes alquilantes	Bussulfano dacarbazina ifosfamida hexametilmelamina tiotepa dacarbazina lomustina ciclofosfamida	Clorambucil procarbazona altretamina fosfato de estramustina mecloretamina estreptozocina temozolomida Semustina
Agentes de Platina	espiroplatina tetraplatina ormaplatina iproplatina picoplatina oxaliplatina carboplatina	lobaplatina (Aeterna) satraplatina (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) Miriplatina AP-5280 (Access) cisplatina

Tabela 2		
Antimetabólitos	azacitidina Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-tioguanina citarabina 2-fluorodesoxi citidina metotrexato tomudex fludarabina raltitrexed	trimetrexato desoxicoformicina pentostatina hidroxiuréia decitabina (SuperGen) clofarabina (Bioenvision) irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) etinilcitidina (Taiho) gemcitabina capecitabina
Inibidores de topoisomerase	amsacrina epirubicina etoposida teniposido ou mitoxantrona 7-etil-10-hidroxi-camptotecina dexrazoxanet (TopoTarget) pixantrona (Novuspharma) análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma) rubitecano (SuperGen) irinotecano (CPT-11) topotecano	mesilato de exatecan (Daiichi) quinamed (ChemGenex) gimatecano (Sigma-Tau) diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) elsamitrucina (Spectrum) Edotecarina Cositecano Belotecan hidroxicamptotecina (SN-38)
Antibióticos antitumorais	valrubicina therarubicina idarubicina rubidazona plicamicina porfiomicina mitoxantrona (novantrone) amonafida	azonafida antrapirazol oxantrazol losoxantrona Sabarubicina Epirubicina mitoxantrona doxorubicina

Tabela 2		
Agentes Antimitóticos	colchicina vinblastina vindesina dolastatina 10 (NCI) rizoxina (Fujisawa) mivobulina (Warner-Lambert) cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) criptoficina 52 (Eli Lilly) vinfluninae (Fabre) auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) taxoprexina (Protarga) SB 408075 (GlaxoSmithKline) Vinorelbina Tricostatina A	E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTAMedica) ER-86526 (Eisai) combretastatina A4 (BMS) isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) Pró-fármaco CA-4 (OXIGENE) dolastatina-10 (NIH) CA-4 (OXIGENE) docetaxel vincristina paclitaxel
Inibidores de aromatase	aminoglutetimida atamestano (BioMedicines) letrozol anastrozol	YM-511 (Yamanouchi) formestano exemestano
Inibidores de timidilato sintase	pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Agonistas de DNA	trabectedina (PharmaMar) glufosfamida (Baxter International) albumina + 32P (Isotope Solutions) tinctacina (NewBiotics)	edotreotido (Novartis) mafosfamida (Baxter International) apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) 06 benzil guanina (Paligent)
Inibidores de Farnesiltransferase	arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	tipifarnib (Johnson & Johnson) álcool perilílico (DOR BioPharma)
Inibidores de Bomba	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Tricloridrato de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)

Tabela 2		
Inibidores de histona acetiltransferase	tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de pivaloiloximetila (Titan) depsipeptídeo (Fujisawa)
Inibidores de Metaloproteinase	Neovastat (Aeterna Laboratories) marimastat (British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Inibidores de Ribonucleosídeo redutase	Maltolato de gálio (Titan) triapina (Vion)	tezacitabina (Aventis) didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas TNF alfa	virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	revimid (Celgene)
Agonista do receptor de Endotelina A	atrasentan (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas do receptor do ácido retinoico	fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	alitretinoína (Ligand)
Imunomoduladores	interferon oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) vacina para adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) IRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) vacinas para synchrovax (CTL Immuno) vacina para melanoma (CTL Immuno) vacina para RAS p21 (GemVax) MAGE-A3 (GSK) nivolumab (BMS) abatacept (BMS) pembrolizumab (Merck)	Terapia com dexossoma (Anosys) pentrix (Australian Cancer Technology) ISF-154 (Tragen) Vacina para câncer (Intercell) norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-aletina (Dovetail) terapia para LLC (Vasogen) Ipilimumab (BMS), CM-10 (cCam Biotherapeutics) atezolizumab (Genentech)

Tabela 2		
Agentes hormonais e antihormonais	estrogênios estrogênios conjugados etinil estradiol clortrianisen idenestrol hidroxiprogesterona caproato medroxiprogesterona testosterona propionato de testosterona; fluoximesterona metiltestosterona dietilestilbestrol megestrol bicalutamida flutamida nilutamida	dexametasona prednisona metilprednisolona prednisolona aminoglutetimida leuprolida octreotida mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) arzoxifeno (Eli Lilly) tamoxifeno toremofino gosserrelina Leuporelina bicalutamida
Agentes Fotodinâmicos	talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) motexafina gadolínio (Pharmacyclic)	Bacteriofeoforbídeo de paládio (Yeda) Motexafina lutécio hipericina
Inibidores de Quinase	imatinib (Novartis) leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) erlotinib (Oncogene Science) canertinib (Pfizer) esqualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) trastuzumab (Genentech) OSI-774 (Tarceva™) CI-1033 (Pfizer) SU11248 (Pharmacia) RH3 (York Medical) Genisteína Radicinol Met-MAb (Roche)	EKB-569 (Wyeth) kahalide F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol (Novogen) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone) Tirfostinas Gefitinib (Iressa) PTK787 (Novartis) EMD 72000 (Merck) Emodina Radicinol Vemurafenib (inibidor de enzima B-Raf, Daiichi Sankyo)

SR-27897 (inibidor de CCK A, Sanofi-Synthelabo)	ceflatonina (promotor de apoptose, ChemGenex)
tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)	BCX-1777 (inibidor de PNP, BioCryst)
alvocidib (inibidor de CDK, Aventis)	ranpirnase (estimulante de ribonuclease, Alfacell)
CV-247 (inibidor de COX-2, Ivy Medical)	galarubicina (inibidor de síntese de RNA, Dong-A)
P54 (inibidor de COX-2, Phytopharm)	tirapazamina (agente redutor, SRI International)
CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)	N-acetilcisteína (agente redutor, Zambon)
GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	R-flurbiprofeno (inibidor de NF-capaB, Encore)
imunogênio G17DT (inibidor de gastrina, Apton)	3CPA (inibidor de NF-capaB, Active Biotech)
efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	seocalcitol (agonista do receptor de vitamina D, Leo)
PI-88 (inibidor de heparanase, Progen)	131-I-TM-601 (antagonista de DNA, TransMolecular)
tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)	eflornitina (inibidor de ODC, ILEX Oncology)
histamina (agonista do receptor H2 de histamina, Maxim)	ácido minodróico (inibidor de osteoclasto, Yamanouchi)
tiazofurina (inibidor de IMPDH, Ribapharm)	indisulam (estimulante p53, Eisai)
cilengitide (antagonista de integrina, Merck KGaA)	aplidina (inibidor de PPT, PharmaMar)
SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	gemtuzumab (anticorpo CD33, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (inibidor de mTOR quinase, Wyeth)	PG2 (potencializador de hematopoiese, Pharmagenesis)
exisulind (inibidor de PDE V, Cell Pathways)	Immunol™ (rinsagem oral de triclosan, Endo)
CP-461 (inibidor de PDE V, Cell Pathways)	triacetiluridina (pró-fármaco de uridina, Wellstat)
AG-2037 (inibidor de GARFT, Pfizer)	SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)
WX-UK1 (inibidor de ativador de plasminogênio, Willex)	TransMID-107™ (immunotoxin, KS Biomedix)
PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (promotor de apoptose, Procyon)
bortezomib (inibidor de proteassoma, Millennium)	doranidazol (promotor de apoptose, Pola)
SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
TLK-286 (inibidor de glutathione S transferase, Telik)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
PT-100 (agonista do fator de crescimento, Point Therapeutics)	MX6 (promotor de apoptose, MAXIA)
midostaurina (inibidor de PKC, Novartis)	apomina (promotor de apoptose, ILEX Oncology)
briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)	urocidina (promotor de apoptose, Bioniche)
CDA-II (promotor de apoptose, Everlife)	Ro-31-7453 (promotor de apoptose, La Roche)
SDX-101 (promotor de apoptose, Salmedix)	brostalicina (promotor de apoptose, Pharmacia)
rituximab (anticorpo CD20, Genentech)	
carmustina	
Mitoxantrona	
Bleomicina	
Absintina	
Ácido crisofânico	
Óxidos de cério	
Inibidores de BRAF,	
Inibidores de PD-L1	
Inibidores de MEK	
bevacizumab	
Inibidores de angiogênese	
dabrafenib	

Tabela 2	
	β -lapachona gelonina cafestol kahweol ácido cafeico Tyrphostin AG Inibidores de PD-1 Inibidores de CTLA-4 sorafenib

Exemplos

Exemplo 1. A eficácia do agente único de inibidores do ponto de verificação no modelo singênico CT-26 foi observada

[0197] Um estudo de eficácia de agente único de dois inibidores do ponto de verificação (PD-1 e CTLA-4) foi conduzido no modelo CT-26, um modelo de carcinoma de cólon de murino. É conhecido que esses carcinomas são parcialmente sensíveis aos mAbs α -PD-1 e sensíveis aos mAbs α -CTLA-4. Os camundongos foram injetados i.p. com 5 ou 15 mg/kg i.p. do mAb α -PD-1 ou do mAb α -CTLA-4. O grupo de mAb α -PD-1 foi administrado duas vezes por semana durante quatro semanas. O grupo de mAb α -CTLA-4 foi administrado apenas 3 vezes ao dia, com 3 dias de intervalo. O tratamento com CTLA-4 foi mais eficaz do que o tratamento com PD-1, como esperado para esse modelo. Em ambos os grupos de tratamento, 5 mg/kg pareceu ser a dose mais eficaz para impedir o crescimento do tumor. Ver a Figura 1. O recrutamento de células T CD8⁺/CD4⁺ após os diferentes tratamentos também é medido usando técnicas de imunohistoquímica e citometria de fluxo.

Exemplo 2. Biodistribuição de [¹⁷⁷Lu]-FPI-1755 no Modelo Singênico CT-26.

[0198] MAB391, um anticorpo monoclonal murino contra IGF-1R, foi conjugado com FPI-1397 (um quelato bifuncional) e radiorrotulado com Lu-177 usando métodos bem conhecidos na

técnica para formar [^{177}Lu]-FPI-1755. A capacidade de [^{177}Lu]-FPI-1755 para ter como alvo antígeno expressando tumores que superexpressam IGF-1R de camundongo *in vivo* foi demonstrada usando o modelo singênico CT-26. A captação do tumor foi estável na dose injetada de 15-17%/g (DI/g) de 24-96 horas após a injeção. Ver a Figura 2.

Exemplo 3. Eficácia potencializada de [^{225}Ac]-FPI-1792 em camundongos Imunocompetentes vs. Imunodeficientes

[0199] MAB391, um anticorpo monoclonal de murino contra IGF-1R, foi conjugado com FPI-1397 (um quelato bifuncional) e radiorrotulado com [^{225}Ac] usando técnicas padrão para formar [^{225}Ac]-FPI-1792. Um estudo de eficácia de [^{225}Ac]-FPI-1792 em camundongos imunocompetentes e imunodeficientes foi conduzido usando uma dose de 400 nCi de [^{225}Ac]-FPI-1792. Verificou-se que [^{225}Ac]-FPI-1792 aumentou a eficácia na redução do volume do tumor em camundongos com um sistema imunológico intacto em relação a camundongos sem sistema imunológico. Ver a Figura 3.

Exemplo 4. Sinergia entre Tratamento com [^{225}Ac]-FPI-1792 e α -CTLA-4/PD-1 no Modelo de Camundongo Singênico CT26.

[0200] Um estudo de sinergia *in vivo* foi conduzido para testar o efeito de [^{225}Ac]-FPI-1792 (como descrito no Exemplo 3) e inibidores do ponto de verificação, anticorpos α -CTLA-4 e α -PD-1, no volume relativo do tumor no modelo de camundongo CT26. Os camundongos tratados com o inibidor de CTLA-4 sozinho ou com o inibidor de PD-1 sozinho mostraram reduções modestas no volume relativo do tumor em comparação com os grupos de controle de veículo. Os camundongos tratados com [^{225}Ac]-FPI-1792 demonstraram maiores reduções no volume do tumor em relação ao grupo de controle do veículo ou aos

grupos administrados com inibidor de CTLA-4 ou inibidor de PD-1 sozinho. No entanto, quando [225Ac]-FPI-1792 foi coadministrado com CTLA-4 ou PD-1 ou ambos, foi observado um efeito sinérgico - a coadministração resultou em um volume de tumor significativamente menor quando comparado ao tratamento com [225Ac]-FPI-1792, ou quando comparado ao tratamento com o inibidor de CTLA-4 ou o inibidor de PD-1 sozinho. Ver a Figura 4.

Exemplo 5. Desenvolvimento de Imunidade Protetora em Camundongos Retratados com [225Ac]-FPI-1792 após novo desafio com CT26

[0201] Um experimento de novo desafio foi conduzido para testar o desenvolvimento de imunidade protetora em camundongos tratados com [225Ac]-FPI-1792 após novo desafio com CT26. Os camundongos foram previamente tratados com [225Ac]-FPI-1792 sozinho ou em combinação com um anticorpo α -CTLA-4 ou α -PD-1. Camundongos naïve foram usados como controles. Todos os camundongos previamente tratados com [225Ac]-FPI-1792 +/- um anticorpo anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 foram protegidos do desafio do tumor, sugerindo o desenvolvimento de imunidade de células T protetoras. Ver a Figura 5.

Exemplo 6. Resposta de Citocina e Recrutamento de Células T após Tratamento com [225Ac]-FPI-1792

[0202] A resposta de citocina e o recrutamento de células T após o tratamento com [225Ac]-FPI-1792 são medidos. Os camundongos foram inoculados com 1×10^6 células CT26. Os camundongos foram então tratados com [225Ac]-FPI-1792, o anticorpo MAB391 não conjugado ou veículo. Amostras do tumor, baço e plasma sanguíneo são analisadas quanto à presença de

citocinas em 24, 48 ou 72 horas. Amostras adicionais são retiradas do tumor e do baço em 72 horas, 5 dias e 8 dias para imunohistoquímica para avaliar a presença de diferentes tipos de células T. Finalmente, aos 8 dias, os linfócitos infiltrantes do tumor são extraídos, isolados e quantificados por citometria de fluxo. Ver a Figura 6.

[0203] As células CT26 foram transfectadas de forma estável com o plasmídeo de IGF-1R de humano. A análise de Western blot foi conduzida para a presença de hIGF-1R para a seleção de clones que expressam hIGF-1R. Ver a Figura 7. Os melhores clones são escolhidos com base nas características *in vitro* e *in vivo*. As linhas celulares resultantes serão usadas como um modelo de camundongo imunocompetente para testar [²²⁵Ac]-FPI-1434 e outros radioimunoconjugados e sinergias adicionais com inibidores do ponto de verificação imunológico.

Exemplo 7. As terapias combinadas resultam no aumento de células T CD8+ específicas do antígeno associadas ao tumor no baço e no próprio tumor.

[0204] Ac-TAB-199 é um radioimunoconjugado compreendendo anticorpo de IGF-1R monoclonal humano rotulado com ²²⁵-Actínio. Combinações com Ac-TAB-199 e inibidores do ponto de verificação (α -PD-1, α -CTLA-4 ou ambos α -PD-1 e α -CTLA-4) foram testadas no modelo de camundongo singênico CT26. Os camundongos foram desafiados novamente com células CT26 no dia 28 após a inoculação inicial do tumor.

[0205] As populações de células T CD8 + e CD4 + foram avaliadas no baço e no tumor após novo desafio. Em camundongos tratados com Ac-TAB-199 e inibidores do ponto de verificação, o baço e o tumor exibiram a presença de células

T CD8+. É importante notar que foi observado um aumento na frequência de células T CD8+ no tumor, em relação aos controles. Esses resultados sugerem que esses tratamentos combinados conduzem a níveis melhorados de células T CD8+ terapeuticamente eficazes.

[0206] As células T específicas do antígeno foram detectadas e enumeradas usando um ensaio de tetrâmero de MHC classe I. Nesse ensaio, moléculas de MHC I apresentando um epítipo específico para células CT26 são rotuladas com biotina. Na presença de estreptavidina, essas moléculas de MHC I tetramerizam. As células T CD8+ específicas para o epítipo CD26 são assim rotuladas quando seus receptores de células T se ligam aos complexos de epítipo MHC I/CT26 dentro dos tetrâmeros. Com base na análise de tetrâmero, aproximadamente 35%, 62% e 75% das células T CD8+ eram específicas do antígeno em camundongos tratados com Ac-TAB-199/ α -CTLA-4, Ac-TAB-199/ α -PD-1, e Ac-TAB-199/ α -CTLA-4/ α -PD-1, respectivamente.

Equivalentes/outras modalidades

[0207] Os técnicos no assunto reconhecerão ou serão capazes de verificar usando não mais do que experimentação de rotina, muitos equivalentes às modalidades específicas descritas nesse documento. Pretende-se que tais equivalentes sejam abrangidos pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para induzir uma resposta imunológica a um tumor em um mamífero, o referido método **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(i) administrar ao mamífero um radioimunoconjugado, em que o mamífero recebeu ou está recebendo um ou mais de inibidores do ponto de verificação;

(ii) administrar ao mamífero um ou mais de inibidores do ponto de verificação, em que o mamífero recebeu ou está recebendo um radioimunoconjugado; ou

(iii) administrar ao mamífero um ou mais de inibidores do ponto de verificação ao mesmo tempo que administrar um radioimunoconjugado ao mamífero.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração a um mamífero de um ou mais de inibidores do ponto de verificação, em que o mamífero recebeu ou está recebendo um radioimunoconjugado.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que um ou mais de inibidores do ponto de verificação é(são) administrado(s) em uma dose menos eficaz.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que o radioimunoconjugado é administrado em uma dose menos eficaz.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o radioimunoconjugado compreende (i) uma fração de direcionamento, (ii) um ligante e (iii) uma porção quelante ou um complexo de metal de uma porção quelante.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que a porção de direcionamento é capaz de se

ligar a um antígeno associado a tumor.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o antígeno associado ao tumor é um antígeno específico do tumor.

8. Método, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, **caracterizado** pelo fato de que a porção de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo é um anticorpo de IGF-1R ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

10. Método, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo é um anticorpo de endosialina (TEM-1) ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, **caracterizado** pelo fato de que o radioimunoconjugado compreende um complexo de metal de uma porção quelante.

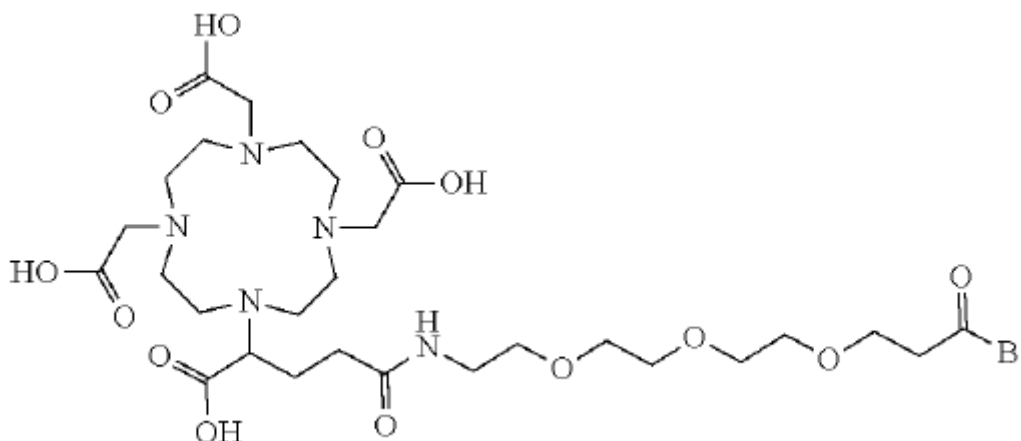
12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que o complexo de metal compreende um radionuclídeo.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que o radionuclídeo é um emissor alfa.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que o radionuclídeo é um emissor alfa selecionado do grupo que consiste em Astatina-211 (^{211}At), Bismuto-212 (^{212}Bi), Bismuto-213 (^{213}Bi), Actínio-225 (^{225}Ac), Rádio-223 (^{223}Ra), Chumbo-212 (^{212}Pb), Tório-227 (^{227}Th) e Térbio-149 (^{149}Tb).

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que o radionuclídeo é ^{225}Ac .

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 15, **caracterizado** pelo fato de que o radioimunoconjugado compreende a seguinte estrutura:



em que B é a porção de direcionamento.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado** pelo fato de que um ou mais de inibidores do ponto de verificação compreende(m) um inibidor de PD-1.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor de PD-1 é um anticorpo.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizado** pelo fato de que um ou mais de inibidores do ponto de verificação compreende(m) um inibidor de CTLA-4.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor de CTLA-4 é um anticorpo.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado** pelo fato de que um ou mais de

inibidores do ponto de verificação compreende(m) um inibidor de PD-1 e um inibidor de CTLA-4.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **caracterizado** pelo fato de que o mamífero é um humano.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizado** pelo fato de que o mamífero é diagnosticado com câncer.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo que compreende: câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pâncreas, câncer de cabeça e pescoço, câncer de próstata, câncer colorretal, sarcoma, carcinoma adrenocortical, câncer neuroendócrino, Sarcoma de Ewing, mieloma múltiplo ou leucemia mieloide aguda.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado** pelo fato de que o mamífero tem pelo menos um tumor sólido.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração resulta em um efeito terapêutico.

27. Método, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado** pelo fato de que a porção de direcionamento é capaz de se ligar a um antígeno associado ao tumor e o referido efeito terapêutico compreende um aumento nas células T específicas para o antígeno associado ao tumor.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, **caracterizado** pelo fato de que o referido aumento nas células T ocorre no tumor.

29. Método, de acordo com a reivindicação 27 ou 28, **caracterizado** pelo fato de que o referido aumento nas células T no tumor é relativo às células T no baço.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 27, 28 ou 29, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração resulta em pelo menos 15% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

31. Método, de acordo com a reivindicação 30, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração resulta em pelo menos 20% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

32. Método, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração resulta em pelo menos 25% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

33. Método, de acordo com a reivindicação 32, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração resulta em pelo menos 30% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração resulta em pelo menos 35% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

35. Método, de acordo com a reivindicação 34, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração

resulta em pelo menos 40% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração resulta em pelo menos 45% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

37. Método, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração resulta em pelo menos 50% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

38. Método, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração resulta em pelo menos 55% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

39. Método, de acordo com a reivindicação 38, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração resulta em pelo menos 60% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

40. Método, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração resulta em pelo menos 65% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

41. Método, de acordo com a reivindicação 41, **caracterizado** pelo fato de que a referida administração

resulta em pelo menos 70% da população total de células T em uma amostra do mamífero sendo específica para o antígeno associado ao tumor.

42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 41, **caracterizado** pelo fato de que a amostra é uma amostra de tumor.

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 42, **caracterizado** pelo fato de que o referido efeito terapêutico compreende uma diminuição no volume do tumor, um volume do tumor estável ou uma taxa reduzida de aumento no volume do tumor.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 43, **caracterizado** pelo fato de que o referido efeito terapêutico compreende uma diminuição da incidência de recorrência ou metástase.

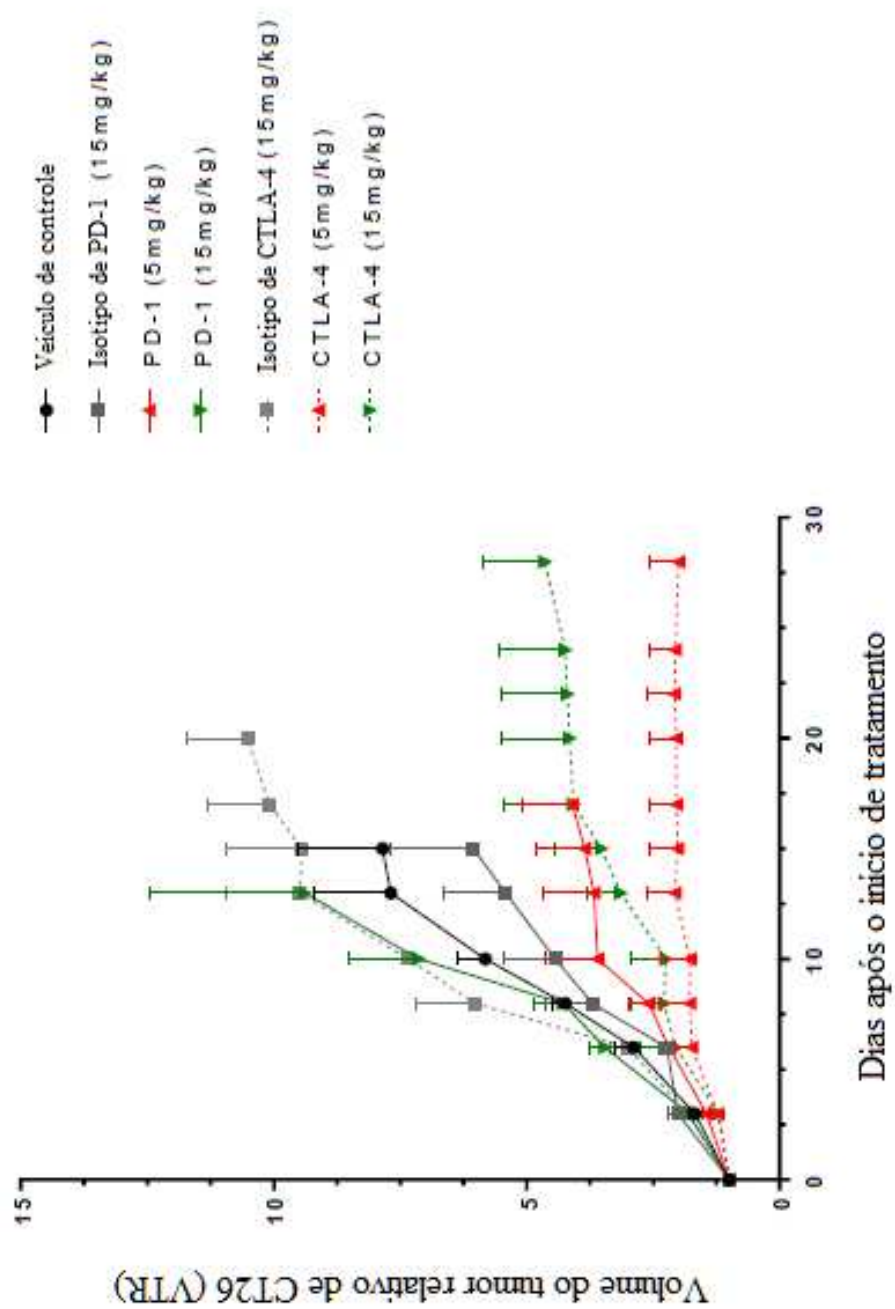


Figura 1

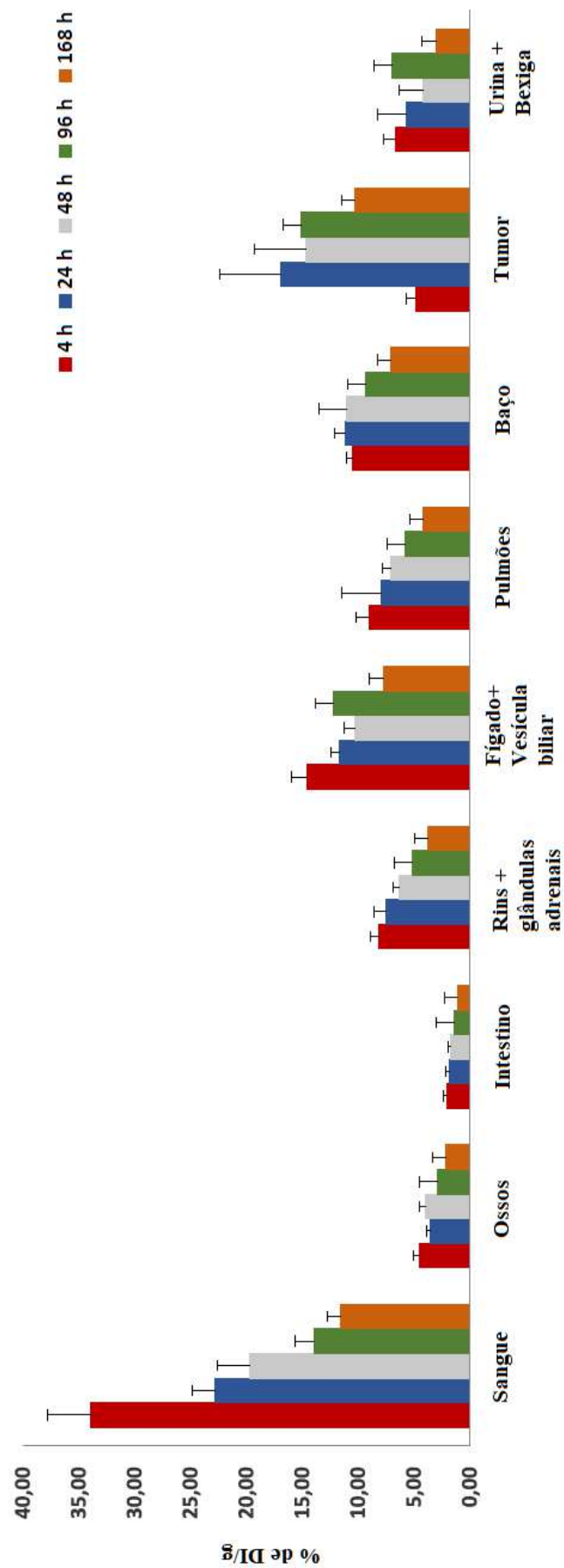


Figura 2

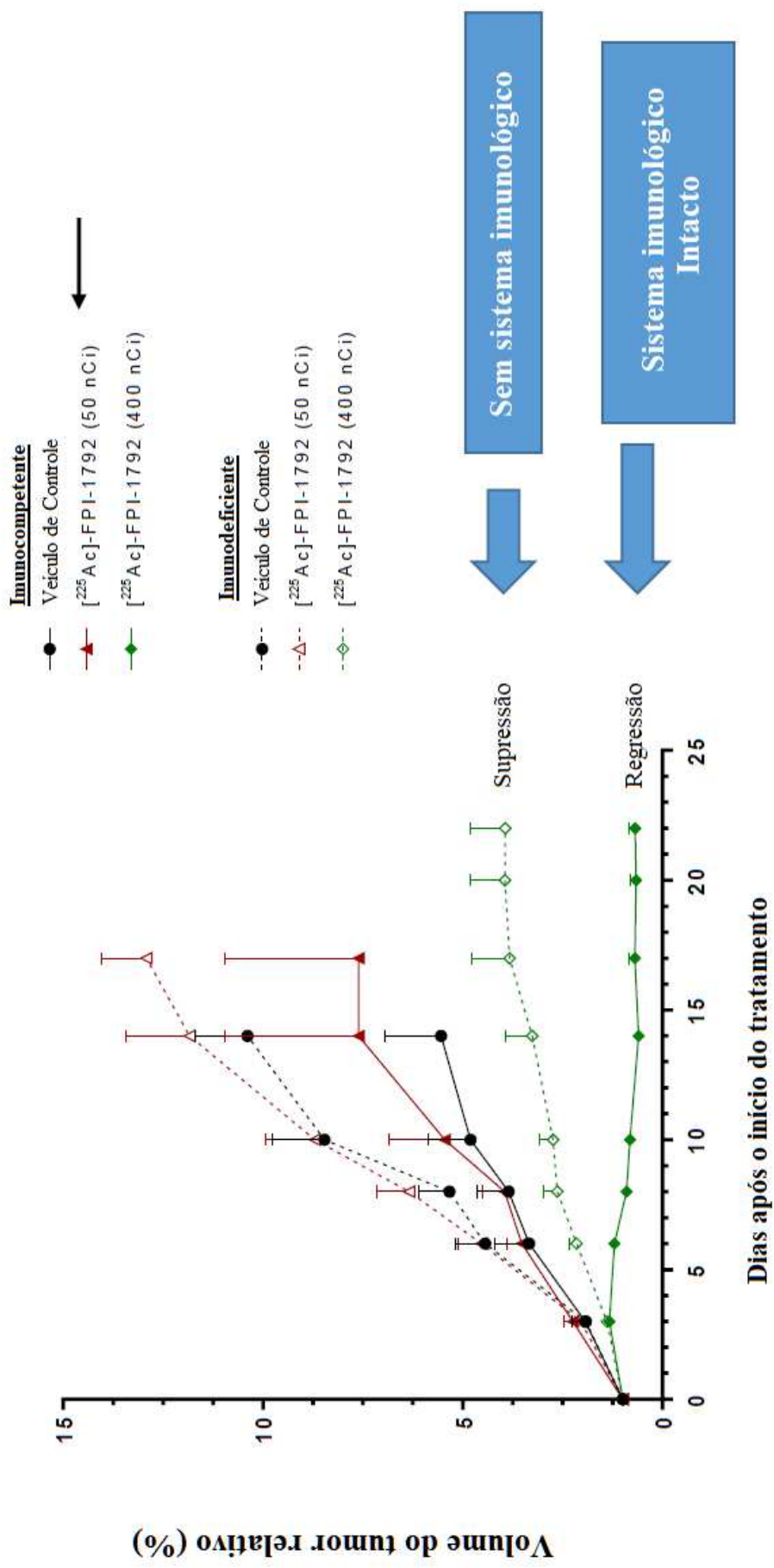


Figura 3

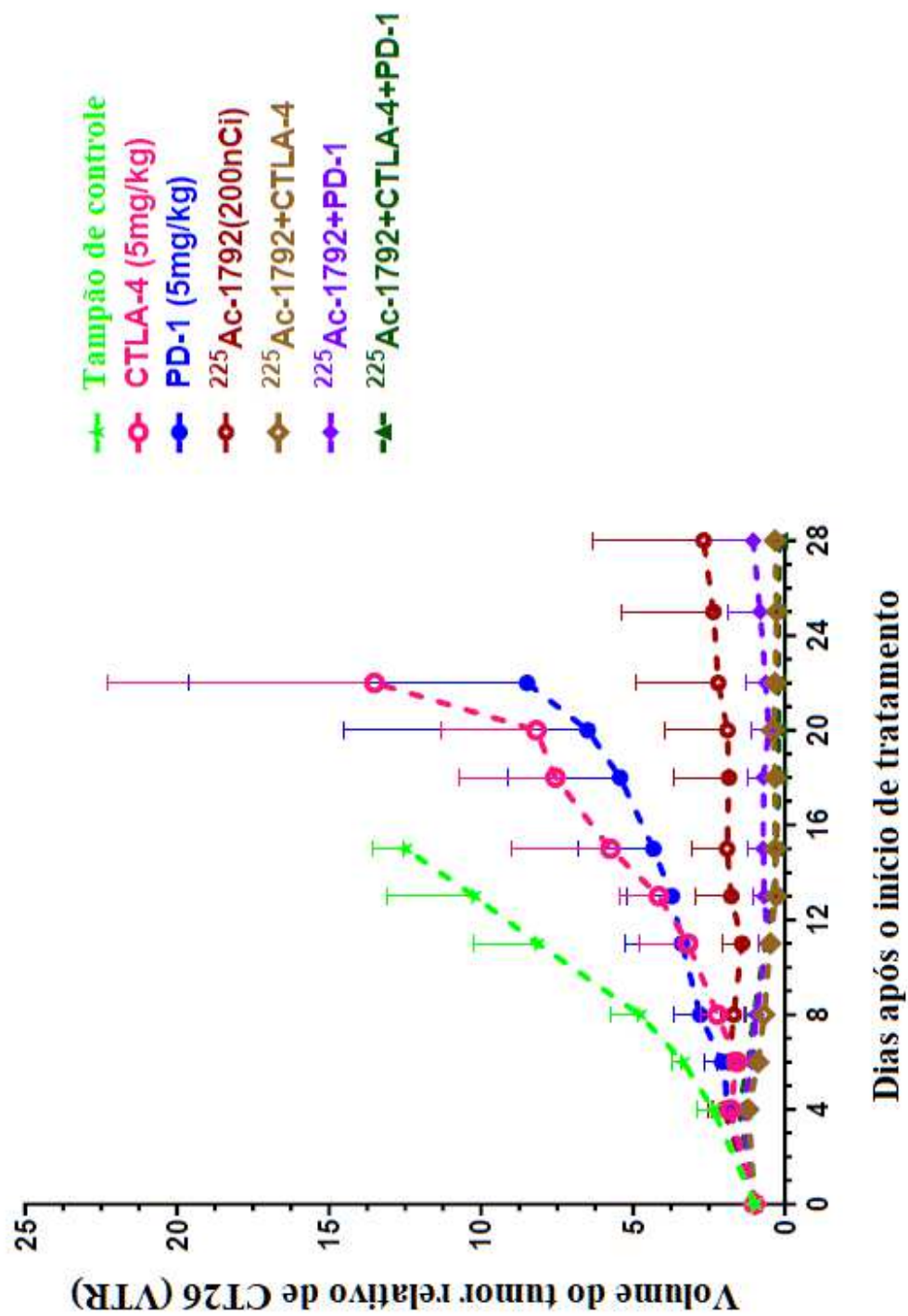


Figura 4

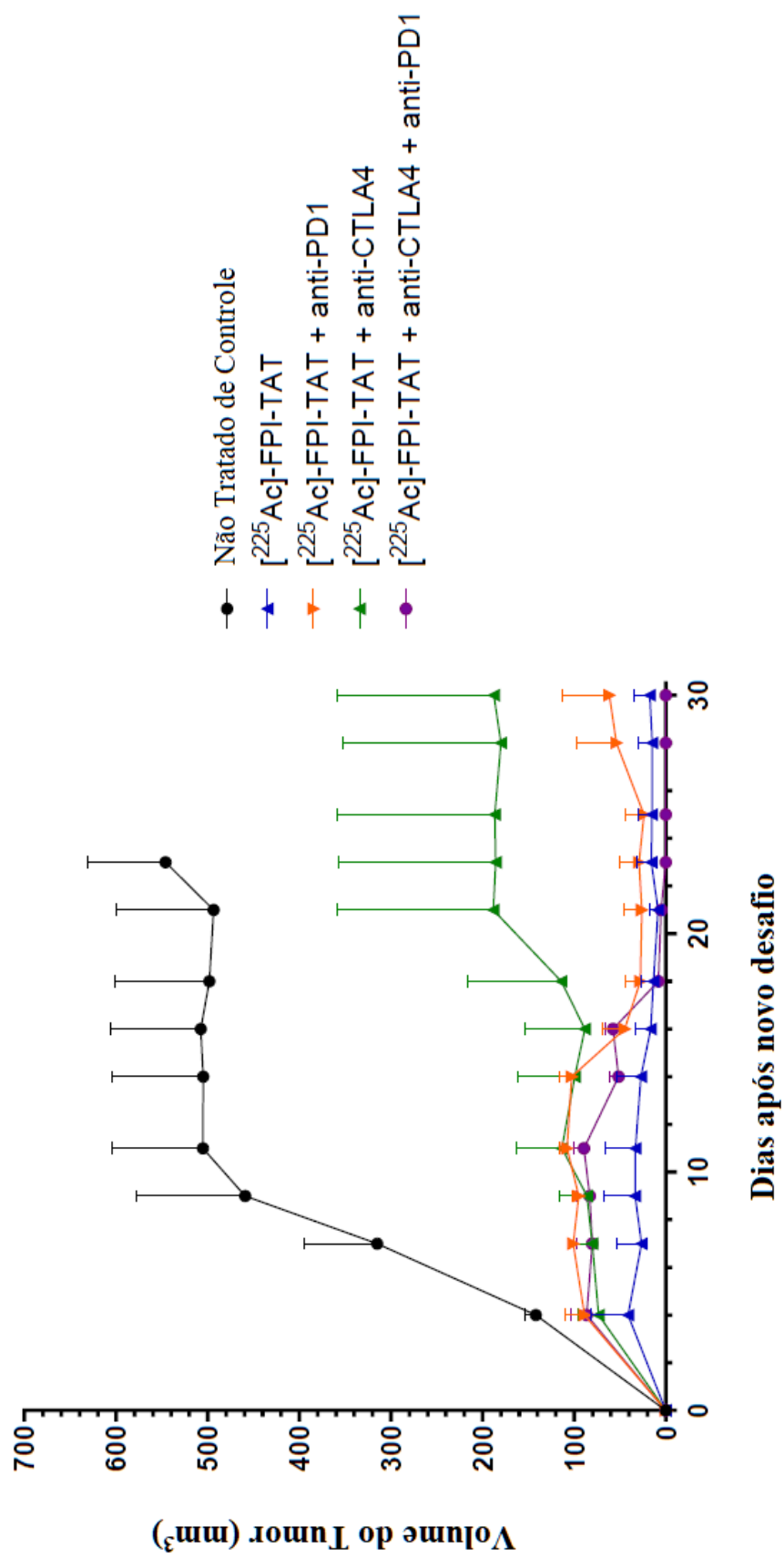


Figura 5

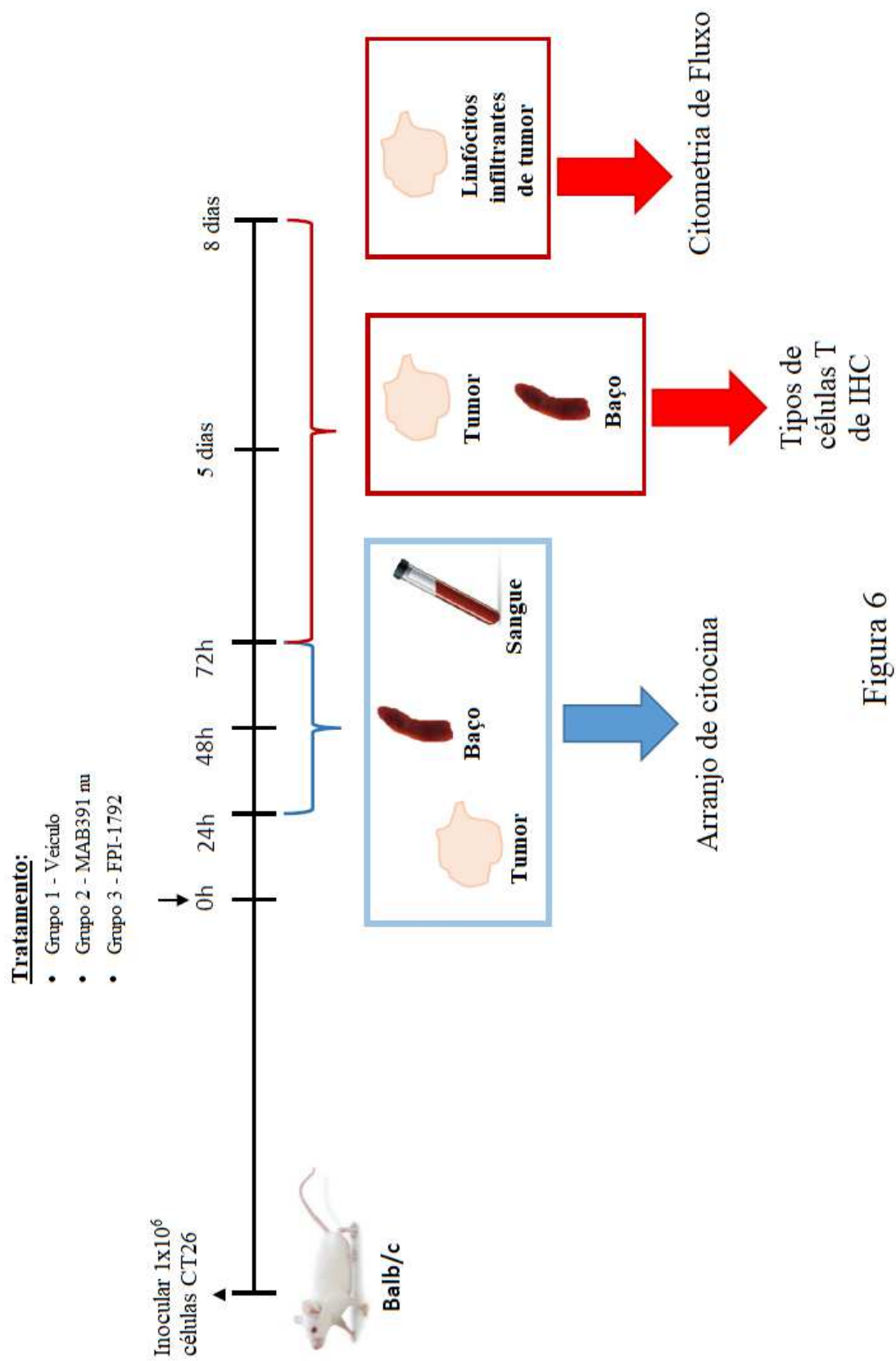


Figura 6

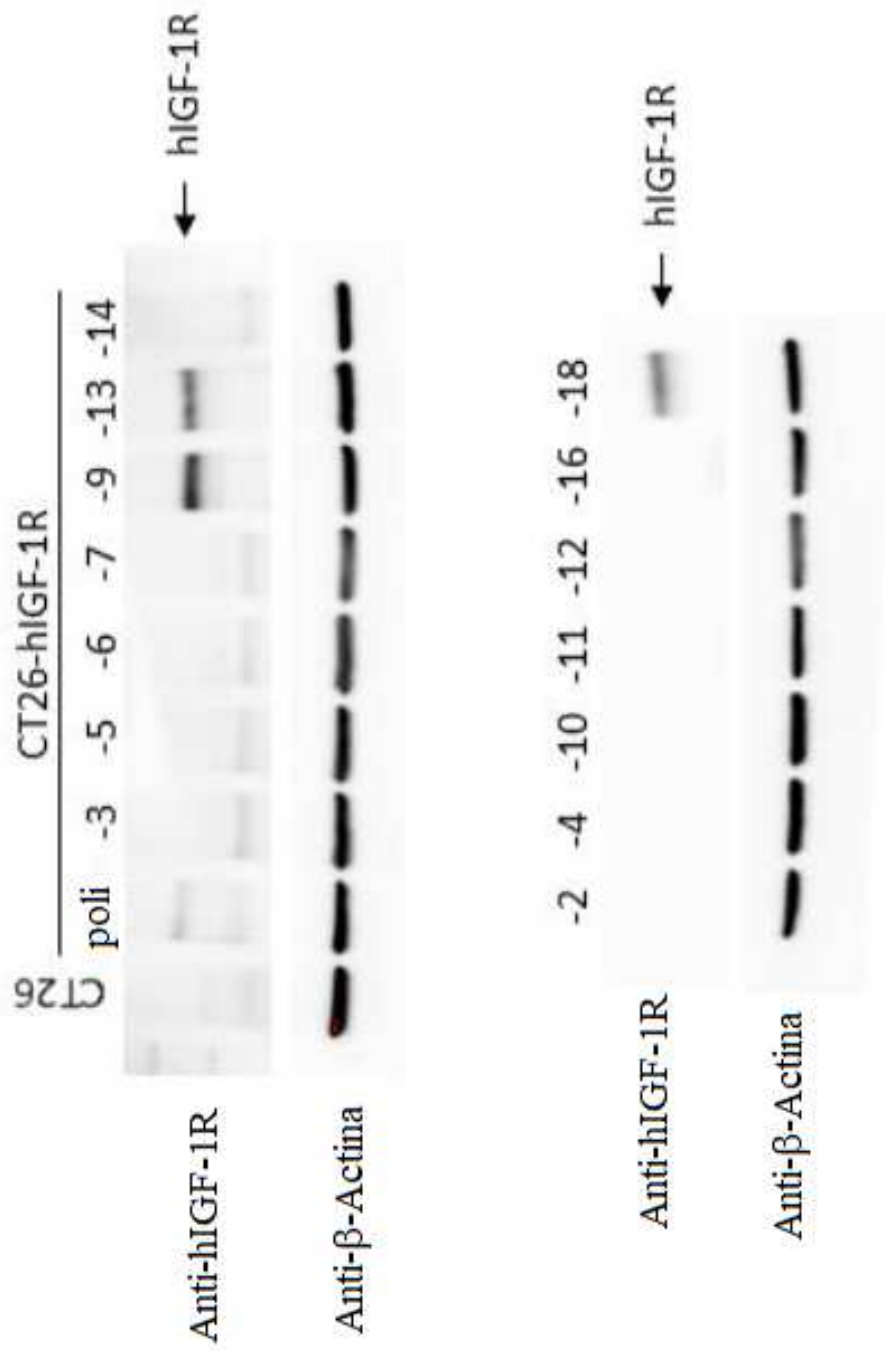


Figura 7

RESUMO

TERAPIA COMBINADA COM RADIOIMUNOCONJUGADOS E INIBIDOR DO

PONTO DE VERIFICAÇÃO

Terapias combinadas compreendendo a administração de radioimunoconjugados e um ou mais de inibidores do ponto de verificação.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 2021_13321 LIS.TXT
- Data de Geração do Código: 02/06/2021
- Hora de Geração do Código: 18:12:35
- Código de Controle:
 - Campo 1: C4723E9FB1E41E8E
 - Campo 2: 9DDD1AA9BE4A2D82