



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0718591-0 A2



* B R P I 0 7 1 8 5 9 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 12/11/2007
(43) Data da Publicação: 03/12/2013
(RPI 2239)

(51) Int.Cl.:
C07K 14/515
A61K 38/18

(54) Título: COMPOSTOS ANTIANGIOGÊNICOS.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 10/11/2006 US 60/865,360,
23/05/2007 US 60/939,830, 20/06/2007 US 60/945,329, 20/06/2007
US 60/945,329, 20/06/2007 US 60/945,329, 23/05/2007 US
60/939,830

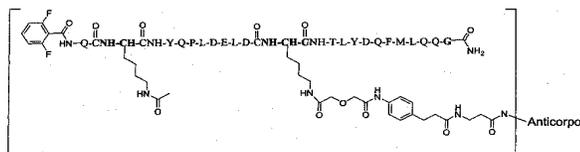
(73) Titular(es): Covx Technologies Ireland Limited

(72) Inventor(es): Abhijit Bhat, Curt Bradshaw, Dingguo Liu, Jing-
Yu Lai, VENKATA DOPPALAPUDI

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT IE2007000110 de 12/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/056346de
15/05/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ANTIANGIOGÊNICOS**".

CAMPO DA DESCRIÇÃO

5 A presente invenção refere-se aos novos compostos que possuem atividade antiangiogênica, e aos métodos de fazer e usar esses compostos.

ANTECEDENTES

10 A angiogênese é o processo fundamental, através do qual novos vasos sanguíneos são formados e é essencial para uma variedade de atividades normais do corpo tais como reprodução, desenvolvimento e reparo de lesão. Embora a angiogênese seja um processo altamente regulado sob condições normais, muitas doenças (caracterizadas como "doenças angiogênicas") são causadas ou exacerbadas pela angiogênese não regulada. Por exemplo, a neovascularização ocular tem sido implicada como a causa
15 mais comum da cegueira. Em certas condições existentes tais como artrite, os vasos sanguíneos capilares recém formados invadem as juntas e destroem a cartilagem. Em diabetes, novos capilares formados na retina invadem o vítreo, sangram e causam a cegueira. Crescimento e metástase de tumores sólidos são também dependentes da angiogênese (J. Folkman, Cancer Res.,
20 46:467-473 (1986), J. Folkman, J. Natl. Câncer Inst., 82:4-6 (1989)). Tem sido mostrado, por exemplo, que tumores que aumentam mais do que 2 mm obtêm seu suprimento de sangue induzindo o crescimento de novos vasos sanguíneos capilares. Uma vez que esses novos vasos sanguíneos ficam mais embutidos no tumor, eles provêm um meio para as células do tumor entrarem em circulação e serem metastáveis para sítios distantes tais como
25 o fígado, os pulmões e ossos (N. Weidner, et. al., N. Engl. J. Med., 324:1-8 (1991)).

Vários peptídeos têm sido identificados que ligam para a angiogênese relacionada ao fator angiopoietin-2 ("Ang-2") (Oliner, J. et al., Câncer
30 Cell, 204(6), 507-516 (2004)). O Ang-2 liga peptídeos que têm demonstrado possuir atividade antiangiogênica.

A referência a qualquer técnica neste relatório descritivo não é, e

não deve ser tomada como qualquer forma ou sugestão de que a técnica referida faz parte do conhecimento geral comum.

BREVE SUMÁRIO

A presente invenção provê compostos alvo antiangiogênico (compostos alvo AA) baseados nos peptídeos de ligação de Ang-2 com especificidade única e propriedades biológicas que são úteis em muitas aplicações. Os compostos alvo antiangiogênicos da invenção são formados por covalentemente ligar um agente alvo antiangiogênico a um sítio de combinação de um anticorpo. Composições farmacêuticas compreendendo compostos alvo da invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável são também providos. Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo eu compreende uma sequência substancialmente homóloga para:

$$x^1 x^2 x^3 x^4 x^5 x^6 \mathbf{D} x^8 x^9 x^{10} x^{11} x^{12} x^{13} x^{14} x^{15} x^{16} x^{17} x^{18} x^{19} x^{20} x^{21} x^{22}$$

(SEQ ID NO:161)

em que

x^1 pode ser qualquer resíduo, x^2 pode ser qualquer resíduo, x^3 pode ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x^4 pode ser qualquer resíduo, x^5 pode ser P, hP, dhP, ou BnHP, x^6 pode ser qualquer resíduo, x^8 pode ser D ou E, x^9 pode ser qualquer resíduo compreendendo uma cadeia lateral nucleofílica ou eletrofílica, x^{10} pode ser D ou E, x^{11} pode ser qualquer resíduo compreendendo uma cadeia lateral nucleofílica ou eletrofílica, x^{12} pode ser qualquer resíduo, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA. x^{14} pode ser um resíduo de aminoácido aromático, x^{15} pode ser D ou E,

x^{16} pode ser qualquer resíduo, x^{17} pode ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x^{18} pode ser qualquer resíduo,

x^{19} pode ser qualquer resíduo, x^{20} pode ser qualquer resíduo, ou pode estar ausente quando x^{22} e x^{21} estão ausentes, x^{21} pode ser qualquer resíduo, ou pode estar ausente quando x^{22} está ausente, x^{22} pode ser qualquer resíduo, ou ausente.

x^1 pode ser Q. x^1 pode ser T. x^1 pode ser S. x^1 pode ser R. x^1 po-

de ser H. x^2 pode ser K. x^2 pode ser N. x^2 pode ser R. x^2 pode ser H. x^2 pode
 ser AcK. x^2 pode ser Nick. x^2 pode ser CbcK. Em algumas modalidades, x^2
 pode ser selecionado do grupo consistindo em K, N, R, H, AcK, Nick, ou
 CbcK. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em N, R, H, AcK, Nick,
 5 ou CbcK. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, AcK, Nick,
 ou CbcK. x^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, ou AcK. x^3 po-
 de ser F. x^3 pode ser Y. x^3 pode ser W. x^3 pode ser BPA. x^3 pode ser CF. x^3
 pode ser ou NF. x^4 pode ser Q. x^4 pode ser M. x^4 pode ser E. x^4 pode ser K.
 10 x^5 pode ser P. x^5 pode ser HP. x^5 pode ser DHP. x^5 pode ser BnHP. x^6 pode
 ser M. x^6 pode ser L. x^6 pode ser I. x^8 pode ser E. x^8 pode ser D. x^9 pode ser
 L. x^9 pode ser I. x^9 pode ser TA. x^9 pode ser ThA. x^9 pode ser K. x^9 pode ser
 AcK. x^{10} pode ser E. x^{10} pode ser D. x^{11} pode ser Q. x^{11} pode ser N. x^{11} pode
 ser C. x^{11} pode ser K. x^{11} pode ser AcK. x^{11} pode ser Dab. X^{11} pode ser Dap.
 15 x^{12} pode ser T. x^{12} pode ser R. x^{12} pode ser K. x^{13} pode ser L. x^{13} pode ser
 HL. x^{13} pode ser Nva. x^{13} pode ser I. x^{13} pode ser HchA. x^{13} pode ser HF. x^{13}
 pode ser ThA. x^{13} pode ser K. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser sele-
 cionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA. Em algu-
 mas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL,
 20 e Nva. x^{14} pode ser F. x^{14} pode ser Y. x^{14} pode ser W. x^{14} pode ser BPA. x^{14}
 pode ser CF. x^{14} pode ser ou NF. x^{15} pode ser D. x^{15} pode ser E. x^{16} pode ser
 Q. x^{16} pode ser N. x^{17} pode ser F. x^{17} pode ser Y. x^{17} pode ser W. x^{17} pode ser
 BPA. X^{17} pode ser CF. x^{17} pode ser NF. x^{18} pode ser M. x^{19} pode ser L. x^{19}
 pode ser I. x^{20} pode ser Q. x^{20} pode ser N. x^{21} pode ser Q. x^{21} pode ser N. x^{22}
 25 pode ser G.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente
 alvo compreendendo um peptídeo que compreende uma sequência subs-
 tancialmente homóloga para:

$x^1 x^2 x^3 x^4 x^5 x^6 \mathbf{D E} x^9 \mathbf{D} x^{11} x^{12} x^{13} x^{14} \mathbf{D} x^{16} x^{17} x^{18} x^{19} x^{20} x^{21} x^{22}$ (SEQ ID
 30 NO:162)

em que

cada um de $x^1, x^2, x^4, x^6, x^{12}, x^{16}, x^{18}, x^{19}$ pode individualmente

- ser qualquer resíduo,
- cada um de x^3 , x^{14} e x^{17} pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático,
- x^5 pode ser um de P, hP, dhP, ou BnHP
- 5 cada um de x^9 e x^{11} pode individualmente ser qualquer resíduo compreendendo uma cadeia lateral nucleofílica ou eletrofílica,
- x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA.
- x^{20} pode ser qualquer resíduo, ou pode ser ausente quando x^{22} e
- 10 x^{21} são ausentes,
- x^{21} pode ser qualquer resíduo, ou pode ser ausente quando x^{22} é ausente,
- x^{22} pode ser qualquer resíduo, ou ausente.
- x^1 pode ser Q. x^1 pode ser T. x^1 pode ser S. x^1 pode ser R. x^1 pode ser H. x^2 pode ser K. x^2 pode ser N. x^2 pode ser R. x^2 pode ser H. x^2 pode ser AcK. x^2 pode ser Nick. x^2 pode ser CbcK. Em algumas modalidades, x^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em K, N, R, H, AcK, Nick, ou CbcK. x^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em N, R, H, AcK, Nick, ou CbcK. x^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, AcK, Nick, ou CbcK. x^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, AcK, Nick, ou CbcK. x^3 pode ser F. x^3 pode ser Y. x^3 pode ser W. x^3 pode ser BPA. x^3 pode ser CF. x^3 pode ser NF. x^4 pode ser Q. x^4 pode ser M. x^4 pode ser E. x^4 pode ser K. x^5 pode ser P. x^5 pode ser HP. x^5 pode ser DHP. x^5 pode ser BnHP. x^6 pode ser M. x^6 pode ser L. x^6 pode ser I. x^9 pode ser L. x^9 pode ser I. x^9 pode ser TA. x^9 pode ser ThA. x^9 pode ser K. x^9 pode ser AcK. x^{11} pode ser Q. x^{11} pode ser N. x^{11} pode ser C. x^{11} pode ser K. x^{11} pode ser AcK. x^{11} pode ser Dab. x^{11} pode ser Dap. x^{12} pode ser T. x^{12} pode ser R. x^{12} pode ser K. x^{13} pode ser L. x^{13} pode ser HL. x^{13} pode ser Nva. x^{13} pode ser I. x^{13} pode ser HchA. x^{13} pode ser HF. x^{13} pode ser ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL,
- 15
- 20
- 25
- 30

e Nva. x^{14} pode ser F. x^{14} pode ser Y. x^{14} pode ser W. x^{14} pode ser BPA. x^{14} pode ser CF. x^{14} pode ser NF. x^{16} pode ser Q. x^{16} pode ser N. x^{17} pode ser F. x^{17} pode ser Y. x^{17} pode ser W. x^{17} pode ser BPA. x^{17} pode ser CF. x^{17} pode ser NF. x^{18} pode ser M. x^{19} pode ser L. x^{19} pode ser I. x^{20} pode ser Q. x^{20} pode ser N. x^{21} pode ser Q. x^{21} pode ser N. x^{22} pode ser G.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga para:

x^1 **AcK** x^3 x^4 x^5 x^6 **D E** x^9 **D** x^{11} x^{12} x^{13} x^{14} **D** x^{16} x^{17} x^{18} x^{19} x^{20} x^{21}
 x^{22} (SEQ ID NO:163)

em que cada um de x^1 , x^4 , x^6 , x^{12} , x^{16} , x^{18} , x^{19} pode individualmente ser qualquer resíduo, cada um de x^3 , x^{14} e x^{17} pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x^5 pode ser P, hP, dhP, ou BnHP.

Cada um de x^9 e x^{11} pode individualmente ser qualquer resíduo compreendendo uma cadeia lateral nucleofílica ou eletrofílica, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA, x^{20} pode ser qualquer resíduo, ou pode ser ausente quando x^{22} e x^{21} são ausentes, x^{21} pode ser qualquer resíduo, ou pode ser ausente quando x^{22} é ausente, x^{22} pode ser qualquer resíduo, ou ausente. Compostos 22, 24, 29, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 56, 57, 58, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, e 42 na Tabela 7 exemplificam aspectos da invenção cobertos por essa fórmula.

x^1 pode ser Q. x^1 pode ser T. x^1 pode ser S. x^1 pode ser R. x^1 pode ser H. x^3 pode ser F. x^3 pode ser Y. x^3 pode ser W. x^3 pode ser BPA. x^3 pode ser CF. x^3 pode ser ou NF. x^4 pode ser Q. x^4 pode ser M. x^4 pode ser E. x^4 pode ser K. x^5 pode ser P. x^5 pode ser HP. x^5 pode ser DHP. x^5 pode ser BnHP. x^6 pode ser M. x^6 pode ser L. x^6 pode ser I. x^9 pode ser L. x^9 pode ser I. x^9 pode ser TA. x^9 pode ser ThA. x^9 pode ser K. x^9 pode ser AcK. x^{11} pode ser Q. x^{11} pode ser N. x^{11} pode ser C. x^{11} pode ser K. x^{11} pode ser AcK. x^{11} pode ser Dab. x^{11} pode ser Dap. x^{12} pode ser T. x^{12} pode ser R. x^{12} pode ser K. x^{13} pode ser L. x^{13} pode ser HL. x^{13} pode ser Nva. x^{13} pode ser I. x^{13} pode

5 ser HchA. x^{13} pode ser HF. x^{13} pode ser ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, e Nva. x^{14} pode ser F. x^{14} pode ser Y. x^{14} pode ser W. x^{14} pode ser BPA. x^{14} pode ser CF. x^{14} pode ser ou NF. x^{16} pode ser Q. x^{16} pode ser N. x^{17} pode ser F. x^{17} pode ser Y. x^{17} pode ser W. x^{17} pode ser BPA. x^{17} pode ser CF. x^{17} pode ser ou NF. x^{18} pode ser M. x^{19} pode ser L. x^{19} pode ser I. x^{20} pode ser Q. x^{20} pode ser N. x^{21} pode ser Q. x^{21} pode ser N. x^{22} pode ser G.

10 Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga para:

x^1 N x^3 x^4 x^5 x^6 D E x^9 D x^{11} x^{12} x^{13} x^{14} D x^{16} x^{17} x^{18} x^{19} x^{20} x^{21} x^{22} (SEQ ID NO:164)

15 em que

20 cada um de x^1 , x^4 , x^6 , x^{12} , x^{16} , x^{18} , x^{19} pode individualmente ser qualquer resíduo, cada um de x^3 , x^{14} e x^{17} pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x^5 pode ser P, hP, dhP, ou BnHP, cada um de x^9 e x^{11} pode individualmente ser qualquer resíduo compreendendo uma cadeia lateral nucleofílica ou eletrofílica, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA, x^{20} pode ser qualquer resíduo, ou pode ser ausente quando x^{22} e x^{21} são ausente, x^{21} pode ser qualquer resíduo, ou pode ser ausente quando x^{22} é ausente, x^{22} pode ser qualquer resíduo, ou ausente. Compostos 23, 25, 28, 56, 57, e 58 na Tabela 7 exemplifica esses aspectos da invenção.

30 x^1 pode ser Q. x^1 pode ser T. x^1 pode ser S. x^1 pode ser R. x^1 pode ser H. x^3 pode ser F. x^3 pode ser Y. x^3 pode ser W. x^3 pode ser BPA. x^3 pode ser CF. x^3 pode ser ou NF. x^4 pode ser Q. x^4 pode ser M. x^4 pode ser E. x^4 pode ser K. x^5 pode ser P. x^5 pode ser HP. x^5 pode ser DHP. x^5 pode ser BnHP. x^6 pode ser M. x^6 pode ser L. x^6 pode ser I. x^9 pode ser L. x^9 pode ser I. x^9 pode ser TA. x^9 pode ser ThA. x^9 pode ser K. x^9 pode ser AcK. x^{11} pode ser Q. x^{11} pode ser N. x^{11} pode ser C. x^{11} pode ser K. x^{11} pode ser AcK. x^{11}

pode ser Dab. X^{11} pode ser Dap. x^{12} pode ser T. x^{12} pode ser R. x^{12} pode ser K. x^{13} pode ser L. x^{13} pode ser HL. x^{13} pode ser Nva. x^{13} pode ser I. x^{13} pode ser HchA. x^{13} pode ser HF. x^{13} pode ser ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, e Nva. x^{14} pode ser F. x^{14} pode ser Y. x^{14} pode ser W. x^{14} pode ser BPA. X^{14} pode ser CF. x^{14} pode ser ou NF. x^{16} pode ser Q. x^{16} pode ser N. x^{17} pode ser F. x^{17} pode ser Y. x^{17} pode ser W. x^{17} pode ser BPA. X^{17} pode ser CF. x^{17} pode ser ou NF. x^{18} pode ser M. x^{19} pode ser L. x^{19} pode ser I. x^{20} pode ser Q. x^{20} pode ser N. x^{21} pode ser Q. x^{21} pode ser N. x^{22} pode ser G.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê a agente alvo compreendendo a peptídeo compreendendo a sequência substancialmente homólogo para:

$x^1 x^2 x^3 x^4 x^5 x^6$ **D E** x^9 **D K** $x^{12} x^{13} x^{14}$ **D** $x^{16} x^{17} x^{18} x^{19} x^{20} x^{21} x^{22}$ (SEQ ID NO:165)

em que

cada um de $x^1, x^2, x^4, x^6, x^{12}, x^{16}, x^{18}, x^{19}$ pode individualmente ser qualquer resíduo, cada um de x^3, x^{14} e x^{17} pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x^5 pode ser P, hP, dhP, ou BnHP

x^9 e pode ser qualquer resíduo, e pode ser selecionado do grupo L, I, K, ThA, e AcK, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA, x^{20} pode ser qualquer resíduo, ou pode estar ausente quando x^{22} e x^{21} estão ausentes, x^{21} pode ser qualquer resíduo, ou pode estar ausente quando x^{22} é ausente, x^{22} pode ser qualquer resíduo, ou ausente.

x^1 pode ser Q. x^1 pode ser T. x^1 pode ser S. x^1 pode ser R. x^1 pode ser H. x^2 pode ser K. x^2 pode ser N. x^2 pode ser R. x^2 pode ser H. x^2 pode ser AcK. x^2 pode ser Nick. x^2 pode ser Cbck. Em algumas modalidades, x^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em K, N, R, H, AcK, Nick, ou Cbck. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em N, R, H, AcK, Nick, ou Cbck. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, AcK, Nick,

ou Cbck. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, AcK, ou Cbck. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, ou AcK. x^3 pode ser F. x^3 pode ser Y. x^3 pode ser W. x^3 pode ser BPA. x^3 pode ser CF. x^3 pode ser ou NF. x^4 pode ser Q. x^4 pode ser M. x^4 pode ser E. x^4 pode ser K. x^5 pode ser P. x^5 pode ser HP. x^5 pode ser DHP. x^5 pode ser BnHP. x^6 pode ser M. x^6 pode ser L. x^6 pode ser I. x^9 pode ser L. x^9 pode ser I. x^9 pode ser TA. x^9 pode ser ThA. x^9 pode ser K. x^9 pode ser AcK. x^{12} pode ser T. x^{12} pode ser R. x^{12} pode ser K. x^{13} pode ser L. x^{13} pode ser HL. x^{13} pode ser Nva. x^{13} pode ser I. x^{13} pode ser HchA. x^{13} pode ser HF. x^{13} pode ser ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, e Nva. x^{14} pode ser F. x^{14} pode ser Y. x^{14} pode ser W. x^{14} pode ser BPA. x^{14} pode ser CF. x^{14} pode ser ou NF. x^{16} pode ser Q. x^{16} pode ser N. x^{17} pode ser F. x^{17} pode ser Y. x^{17} pode ser W. x^{17} pode ser BPA. x^{17} pode ser CF. x^{17} pode ser ou NF. x^{18} pode ser M. x^{19} pode ser L. x^{19} pode ser I. x^{20} pode ser Q. x^{20} pode ser N. x^{21} pode ser Q. x^{21} pode ser N. x^{22} pode ser G.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga à:

Q x^2 x^3 **Q** x^5 **L D E** x^9 **D** x^{11} **T** x^{13} x^{14} **D Q** x^{17} **M L Q Q G** (SEQ ID NO:166)

em que

x^2 pode ser AcK, N, R, H, Nick, Cbck, cada um de x^3 x^{14} e x^{17} pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x^5 pode ser P, hP, dhP, ou BnHP, x^9 pode ser qualquer um de K, AcK, Ile, L ou ThA, x^{11} pode ser qualquer um de K, Dab, Dap, AcK, C, ou R, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA.

x^2 pode ser K. x^2 pode ser N. x^2 pode ser R. x^2 pode ser H. x^2 pode ser AcK. x^2 pode ser Nick. x^2 pode ser Cbck. Em algumas modalidades, x^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em K, N, R, H, AcK, Nick, ou Cbck. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em N, R, H, AcK, Nick, ou Cbck. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, AcK, Nick,

ou Cbck. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, AcK, ou Cbck. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, ou AcK. x^3 pode ser F. x^3 pode ser Y. x^3 pode ser W. x^3 pode ser BPA. x^3 pode ser CF. x^3 pode ser NF. x^5 pode ser P. x^5 pode ser HP. x^5 pode ser DHP. x^5 pode ser BnHP. x^9 pode ser L. x^9 pode ser I. x^9 pode ser TA. x^9 pode ser ThA. x^9 pode ser K. x^9 pode ser AcK. x^{11} pode ser Q. x^{11} pode ser N. x^{11} pode ser C. x^{11} pode ser K. x^{11} pode ser AcK. x^{11} pode ser Dab. x^{13} pode ser L. x^{13} pode ser HL. x^{13} pode ser Nva. x^{13} pode ser I. x^{13} pode ser HchA. x^{13} pode ser HF. x^{13} pode ser ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, e Nva. x^{14} pode ser F. x^{14} pode ser Y. x^{14} pode ser W. x^{14} pode ser BPA. X^{14} pode ser CF. x^{14} pode ser ou NF. x^{17} pode ser F. x^{17} pode ser Y. x^{17} pode ser W. x^{17} pode ser BPA. X^{17} pode ser CF. x^{17} pode ser ou NF.

15 Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga à:

Q x^2 x^3 **Q** x^5 **LDE** x^9 **DKT** x^{13} x^{14} **DQ** x^{17} **MLQQG** (SEQ ID NO:167)

em que

20 x^2 pode ser qualquer um de K, N, R, H, AcK, Nick, ou Cbck. cada um de x^3 x^{14} e x^{17} pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x^5 pode ser P, hP, dhP, ou BnHP x^9 pode ser qualquer um de K, AcK, Ile, L ou ThA, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA. x^2 pode ser K. x^2 pode ser N. x^2 pode ser R. x^2 pode ser H. x^2 pode ser AcK. x^2 pode ser Nick. x^2 pode ser Cbck. Em algumas modalidades, x^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em K, N, R, H, AcK, Nick, ou Cbck. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em N, R, H, AcK, Nick, ou Cbck. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, AcK, Nick, ou Cbck. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, AcK, ou Cbck. X^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, or AcK.

x^3 pode ser F. x^3 pode ser Y. x^3 pode ser W. x^3 pode ser BPA. x^3

pode ser CF. x^3 pode ser ou NF. x^5 pode ser P. x^5 pode ser HP. x^5 pode ser DHP. x^5 pode ser BnHP. x^9 pode ser L. x^9 pode ser I. x^9 pode ser TA. x^9 pode ser ThA. x^9 pode ser K. x^9 pode ser AcK. x^{13} pode ser L. x^{13} pode ser HL. x^{13} pode ser Nva. x^{13} pode ser I. x^{13} pode ser HchA. x^{13} pode ser HF. x^{13} pode ser ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, e Nva. x^{14} pode ser F. x^{14} pode ser Y. x^{14} pode ser W. x^{14} pode ser BPA. x^{14} pode ser CF. x^{14} pode ser ou NF. x^{17} pode ser F. x^{17} pode ser Y. x^{17} pode ser W. x^{17} pode ser BPA. x^{17} pode ser CF. x^{17} pode ser ou NF.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga à:

Q AcK x^3 Q x^5 L D E x^9 D K T x^{13} x^{14} D Q x^{17} M L Q Q G (SEQ ID NO:168)

em que

cada um de x^3 , x^{14} e x^{17} pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x^5 pode ser P, hP, dhP, ou BnHP x^9 pode ser qualquer um de K, AcK, Ile, L ou ThA, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA. x^3 pode ser F. x^3 pode ser Y. x^3 pode ser W. x^3 pode ser BPA. x^3 pode ser CF. x^3 pode ser ou NF. x^5 pode ser P. x^5 pode ser HP. x^5 pode ser DHP. x^5 pode ser BnHP. x^9 pode ser L. x^9 pode ser I. x^9 pode ser TA. x^9 pode ser ThA. x^9 pode ser K. x^9 pode ser AcK. x^{13} pode ser L. x^{13} pode ser HL. x^{13} pode ser Nva. x^{13} pode ser I. x^{13} pode ser HchA. x^{13} pode ser HF. x^{13} pode ser ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, e Nva. x^{14} pode ser F. x^{14} pode ser Y. x^{14} pode ser W. x^{14} pode ser BPA. x^{14} pode ser CF. x^{14} pode ser ou NF. x^{17} pode ser F. x^{17} pode ser Y. x^{17} pode ser W. x^{17} pode ser BPA. x^{17} pode ser CF. x^{17} pode ser ou NF.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga à:

Q N x³ Q x⁵ L D E x⁹ D K T x¹³ x¹⁴ D Q x¹⁷ M L Q Q G (SEQ ID NO: 169)

Em que cada um de x³ x¹⁴ e x¹⁷ pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático,

x⁵ pode ser P, hP, dhP, ou BnHP x⁹ pode ser qualquer um de K,

5 AcK, Ile, L ou ThA

x¹³ pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga à:

10

x¹ x² x³ x⁴ x⁵ x⁶ D E x⁹ D x¹¹ x¹² L x¹⁴ D x¹⁶ x¹⁷ x¹⁸ x¹⁹ x²⁰ x²¹ x²² (SEQ ID NO:170)

em que

15 cada um de x¹, x⁴, x⁶, x¹², x¹⁶, x¹⁸, x¹⁹ pode individualmente ser qualquer resíduo, x² pode ser AcK, N, R, H, Nick, CbcK, cada um de x³ x¹⁴ e x¹⁷ pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático,

20 x⁵ pode ser um de P, hP, dhP, ou BnHP cada um de x⁹ e x¹¹ pode individualmente ser qualquer resíduo compreendendo uma cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica, x²⁰ pode ser qualquer resíduo, ou pode ser ausente quando x²² e x²¹ são ausentes, x²¹ pode ser qualquer resíduo, ou pode ser ausente quando x²² é ausente, x²² pode ser qualquer resíduo, ou ausente.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga à:

25

x¹ AcK x³ x⁴ x⁵ x⁶ D E x⁹ D x¹¹ x¹² L x¹⁴ D x¹⁶ x¹⁷ x¹⁸ x¹⁹ x²⁰ x²¹ x²² (SEQ ID NO:171)

em que cada um de x¹, x⁴, x⁶, x¹², x¹⁶, x¹⁸, x¹⁹ pode individualmente ser qualquer resíduo, cada um de x³ x¹⁴ e x¹⁷ pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x⁵ pode ser P, hP, dhP, ou BnHP

30

cada um de x⁹ e X¹¹ pode individualmente ser qualquer resíduo compreendendo uma cadeia nucleofílica ou electrofílica, x²⁰ pode ser qual-

quer resíduo, ou pode ser ausente quando x^{22} e x^{21} são ausente, x^{21} pode ser qualquer resíduo, ou pode ser ausente quando x^{22} é ausente, x^{22} pode ser qualquer resíduo, ou ausente.

5 Compostos 22, 24, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, e 62 na Tabela 7 exemplificam aspectos da invenção cobertos por esta fórmula.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga à:

10 x^1 N x^3 x^4 x^5 x^6 D E x^9 D x^{11} x^{12} L x^{14} D x^{16} x^{17} x^{18} x^{19} x^{20} x^{21} x^{22} (SEQ ID NO:172)

em que

15 cada um de x^1 , x^4 , x^6 , x^{12} , x^{16} , x^{18} , x^{19} pode individualmente ser qualquer resíduo, cada um de x^3 x^{14} e x^{17} pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x^5 pode ser P, hP, dhP, ou BnHP

20 cada um de x^9 e x^{11} pode individualmente ser qualquer resíduo compreendendo uma cadeia lateral nucleofílica ou electrofílica, x^{20} pode ser qualquer resíduo, ou pode ser ausente quando x^{22} e x^{21} são ausente, x^{21} pode ser qualquer resíduo, ou pode ser ausente quando x^{22} é ausente, x^{22} pode ser qualquer resíduo, ou ausente.

Os compostos 23, 25, 28, 56, 57, e 58 na Tabela 7 exemplificam aspectos da invenção cobertos por esta fórmula.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga à:

25 x^1 x^2 x^3 x^4 x^5 x^6 D E x^9 D K x^{12} L x^{14} D x^{16} x^{17} x^{18} x^{19} x^{20} x^{21} x^{22} (SEQ ID NO:173)

30 em que cada um de x^1 , x^4 , x^6 , x^{12} , x^{16} , x^{18} , x^{19} pode individualmente ser qualquer resíduo, x^2 pode ser AcK, N, R, H, Nick, CbcK, cada um de x^3 x^{14} e x^{17} pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x^5 pode ser P, hP, dhP, ou BnHP x^9 e pode ser qualquer resíduo, e pode ser selecionado do grupo L, I, K, ThA, e AcK, x^{20} pode ser qualquer resíduo, ou pode

ser ausente quando x^{22} e x^{21} são ausentes, x^{21} pode ser qualquer resíduo, ou pode ser ausente quando x^{22} é ausente, x^{22} pode ser qualquer resíduo, ou ausente.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga à:

Q x^2 x^3 **Q** x^5 **L D E** x^9 **D** x^{11} **T L** x^{14} **D Q** x^{17} **M L Q Q G** (SEQ ID NO:174)

Em que x^2 pode ser AcK, N, R, H, Nick, CbcK, cada um de x^3 x^{14} e x^{17} pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x^5 pode ser P, hP, dhP, ou BnHP, x^9 pode ser qualquer um de K, AcK, Ile, L ou ThA, x^{11} pode ser qualquer um de K, Dab, AcK, C, ou R.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga à:

Q x^2 x^3 **Q** x^5 **L D E** x^9 **D K T L** x^{14} **D Q** x^{17} **M L Q Q G** (SEQ ID NO:175)

Em que x^2 pode ser qualquer um de K, N, R, H, AcK, Nick, ou CbcK, cada um de x^3 x^{14} e x^{17} pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x^5 pode ser P, hP, dhP, ou BnHP, x^9 pode ser qualquer um de K, AcK, Ile, L ou ThA,

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga à:

Q AcK x^3 **Q** x^5 **L D E** x^9 **D K T L** x^{14} **D Q** x^{17} **M L Q Q G** (SEQ ID NO:176)

em que,

cada um de x^3 x^{14} e x^{17} pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático,

x^5 pode ser P, hP, dhP, ou BnHP, x^9 pode ser qualquer um de K, AcK, Ile, L ou ThA.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo compreendendo um peptídeo que compreende uma sequência substancialmente homóloga à:

Q N x³ Q x⁵ L D E x⁹ D K T L x¹⁴ D Q x¹⁷ M L Q Q G (SEQ ID NO:177)

em que

5 cada um de x³ x¹⁴ e x¹⁷ pode individualmente ser qualquer resíduo de aminoácido aromático, x⁵ pode ser P, hP, dhP, ou BnHP, x⁹ pode ser qualquer um de K, AcK, Ile, L ou ThA.

Os compostos da invenção podem compreender um grupo de capeamento de terminação amino (terminação N) ou um grupo de capeamento de terminação carbóxi (terminação C). O grupo de capeamento de terminação N pode ser "ac": C(O)CH₃ (por exemplo compostos 21, 22, 23, 10 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40,41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63 na Tabela 7). Os compostos da invenção podem compreender um grupo DCB como grupo de capeamento de terminação N (por exemplo, composto 49 na Tabela 7). Os compostos da invenção podem compreender um grupo DFB como grupo de 15 capeamento de terminação N (por exemplo, composto 50 na Tabela 7). Os compostos da invenção podem compreender um grupo PyC como grupo de capeamento de terminação N (or exemplo o composto 51 na Tabela 7). Os compostos da invenção podem compreender um grupo 2-PEG como grupo de capeamento de terminação N (por exemplo, o composto 52 na Tabela 7). 20 O grupo de capeamento de terminação C pode ser "am": NH₂.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo (AA) antagonista de receptor de Angiopoietina (AA) compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga à:

Q¹ x² Y³ Q⁴ x⁵ L⁶ D⁷ E⁸ x⁹ D¹⁰ x¹¹ T¹² x¹³ x¹⁴ x¹⁵ x¹⁶ F¹⁷ x¹⁸ x¹⁹ Q²⁰ Q²¹ G²²

25 (SEQ ID NO:178)

em que

x² é selecionado do grupo que consiste em K, N, R, H, AcK, Nick, CbcK e um resíduo de ligação, e x⁵ é selecionado do grupo consistindo em P, hP, dhP, ou BnHP, e x⁹ é selecionado do grupo consistindo em L, I, 30 ThA, AcK e um resíduo de ligação, e x¹¹ é selecionado do grupo consistindo em Q, N, C, K, AcK, Dab, Dap e um resíduo de ligação, e x¹³ é selecionado do consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, ThA e um resíduo de ligação, e

x¹⁴ é selecionado do grupo consistindo em resíduos aromáticos e um resíduo de ligação, e x¹⁵ é selecionado do grupo consistindo em D e um resíduo de ligação, e x¹⁶ é selecionado do grupo consistindo em Q, N e um resíduo de ligação, e x¹⁸ é selecionado do grupo consistindo em M e um resíduo de ligação, e x¹⁹ é selecionado do grupo consistindo em L, I e um resíduo de ligação, e em que um de Q¹, x⁹, x¹¹, x¹³, x¹⁵, x¹⁶, x¹⁸, x¹⁹ e G²² é um resíduo de ligação compreendendo uma cadeia lateral nucleofílica covalentemente ligável ao sítio de combinação de um anticorpo diretamente ou através de ligante intermediário, o resíduo de ligação sendo selecionado do grupo que compreende K, R, Y, C, T, e S, ou a terminação N ou a terminação C.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê um agente alvo (AA) de receptor antagonista de Angiopoietina compreendendo um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga à:

Q¹ x² Y³ Q⁴ x⁵ L⁶ D⁷ x⁸ x⁹ D¹⁰ x¹¹ x¹² x¹³ x¹⁴ x¹⁵ x¹⁶ F¹⁷ x¹⁸ x¹⁹ Q²⁰ Q²¹ G²²
 (SEQ ID NO:193)

em que

x² é selecionado do grupo consistindo em K, N, R, H, AcK, Nick, CbcK e um resíduo de ligação, e x⁵ é selecionado do grupo consistindo em P, hP, dhP, ou BnHP, e x⁸ é E ou um resíduo de ligação, x⁹ é selecionado do grupo consistindo em L, I, ThA, AcK e um resíduo de ligação, e x¹¹ é selecionado do grupo consistindo em Q, N, C, K, AcK, Dab, Dap e um resíduo de ligação, e x¹² é T ou um resíduo de ligação, e x¹³ é selecionado do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, ThA, e x¹⁴ é selecionado do grupo consistindo em resíduos aromáticos e um resíduo de ligação, e x¹⁵ é selecionado do grupo consistindo em D e um resíduo de ligação, e x¹⁶ é selecionado do grupo consistindo em Q, N e um resíduo de ligação, e x¹⁸ é selecionado do grupo consistindo em M e um resíduo de ligação, e x¹⁹ é selecionado do grupo consistindo em L, I e um resíduo de ligação, e em que um de Q¹, x⁹, x⁸, x¹¹, x¹², x¹⁵, x¹⁶, x¹⁸, x¹⁹ e G²² é um resíduo de ligação compreendendo uma cadeia lateral nucleofílica covalentemente ligável ao sítio de combinação de um anticorpo diretamente ou através de um ligante intermediário, o resíduo de ligação sendo selecionado do grupo compreendendo K, R, Y, C,

T, S, Dap, Dab, homólogos de S, homólogos de C, homólogos de K, ou a terminação N ou terminação C.

O resíduo de ligação pode ser selecionado do grupo consistindo em K, Y, T, Dap, e Dab. O resíduo de ligação pode ser localizado em um de X^9 , X^{11} , X^{12} , X^{15} , X^{16} , X^{18} e X^{19} . Em algumas modalidades, X^{11} é o resíduo de ligação. As Tabelas 7 e 8 provêm exemplos de compostos da invenção covalentemente ligados ao sítio de combinação de h38C2 em resíduos de ligação diferentes.

x^2 pode ser selecionado do grupo consistindo em K, N, AcK. Compostos exemplares da invenção em que x^2 é N são 23, 25, 28, 56, 57 e 58. Compostos exemplares da invenção em que x^2 é AcK são 22, 24, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 43(a), 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, e 91

x^5 pode ser selecionado do grupo consistindo em P, hP, e dhP. Compostos exemplares da invenção em que x^5 é P são 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 43(a), 44, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, e 91. Compostos exemplares da invenção em que x^5 é HP são 35, 45, 46, e 47. Compostos exemplares da invenção em que x^5 é DHP é 34.

x^8 pode ser E.

x^{11} pode ser selecionado do grupo consistindo em K, AcK, Dab e Dap. Compostos exemplares da invenção em que x^{11} é AcK são 30 e 32. Compostos exemplares da invenção em que x^{11} é Dab são 54. Compostos exemplares da invenção em que x^{11} é Dap são 55.

X^{12} pode ser T.

x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em K, L, HL, Nva, e I. Compostos exemplares da invenção em que x^{13} é K são 31 e 32. Compostos exemplares da invenção em que x^{13} é HL são 42. Compostos exemplares da invenção em que x^{13} é Nva são 41. Compostos exemplares da invenção em que x^{13} é I são 36.

x^{14} pode ser selecionado do grupo consistindo em F, Y, W, BPA, CF, e NF. Compostos exemplares da invenção em que x^{14} é F são 44. Compostos exemplares da invenção em que x^{14} é BPA são 46 e 56. Compostos exemplares da invenção em que x^{14} é CF são 47, 57 e 62. Compostos exemplares da invenção em que x^{14} é NF são 45, 48 e 58.

Agentes alvo AA da invenção podem compreender um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga a um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em: 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 43(a) 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, e 91

Agentes alvo AA da invenção podem compreender um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga a um ou mais compostos selecionado do grupo consistindo em: 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 75, 76, 77, 78, e 79.

Agentes alvo AA da invenção podem compreender um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga a um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em: 24, 25, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 37, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 56, 57, 58, 60, 62, 75, 76, 77, 78, e 79.

Agentes alvo AA da invenção podem compreender um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga a um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em: 22, 34, 41, 43, 44, 48 e 91.

Agentes alvo AA da invenção podem compreender um peptídeo compreendendo uma sequência substancialmente homóloga a um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em: 27, 28, 29, 43, 45, e 48.

Os compostos da invenção são úteis no direcionamento de Ang2 e demonstram propriedades vantajosas sobre os agentes alvo de Ang2 existentes. Em alguns aspectos da invenção, agentes e compostos vantajosos da invenção provêm um equilíbrio atraente entre a média de vida e os valo-

res de IC50.

Em algumas modalidades da invenção pelo menos um resíduo de x^9 e x^{11} é um resíduo de ligação compreendendo um aminoácido cuja cadeia lateral é capaz de covalentemente ligar aos grupos químicos compreendendo electrófilos ou nucleófilos respectivamente.

A presença do resíduo de ligação provê para os agentes alvo da invenção grande flexibilidade para ligações às estruturas, macromoléculas e outras porções. Em particular, os compostos da invenção podem ser confiavelmente, seguramente e eficientemente covalentemente ligados às estruturas, tais como um anticorpo. Surpreendentemente, foi descoberto que localizando o resíduo de ligação em certas posições chave no peptídeo resulta em estabilidade aumentada e/ou ligação do peptídeo.

O resíduo de ligação é um resíduo de aminoácido disponível para covalentemente ligar através da terminação amino, a terminação carbóxi, ou a cadeia lateral do resíduo de ligação. O resíduo de ligação pode ser K. Em outras modalidades, o resíduo de ligação pode ser Y. Em outras modalidades, o resíduo de ligação pode ser T. O resíduo de ligação pode ser Dab. O resíduo de ligação pode ser Dap. Em algumas modalidades, o resíduo de ligação é selecionado do grupo que consiste em K, Dab, Dap, Y, e T.

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

O resíduo de ligação pode ser qualquer um resíduo. Em algumas modalidades, o resíduo de ligação pode ser x^9 . O resíduo de ligação pode ser x^{11} . Em algumas modalidades, usando a cadeia lateral de lisina e resíduos de lisina modificados como o resíduo de ligação foi descoberto prover certas vantagens, incluindo permitir específicas, confiáveis, direcionais e eficientes ligações covalentes químicas no local.

Com referência às formulas anteriores (SEQ ID NOs: 161-178, e SEQ ID NO: 193) e mais geralmente:

x^1 pode ser Q. x^1 pode ser T. x^1 pode ser S. x^1 pode ser R. x^1 po-

de ser H. x^2 pode ser N. x^2 pode ser R. x^2 pode ser H. x^2 pode ser AcK. x^2
 pode ser Nick. x^2 pode ser CbcK. Em algumas modalidades, x^2 pode ser se-
 lecionado do grupo consistindo em K, N, R, H, AcK, Nick, ou CbcK. X^2 pode
 ser selecionado do grupo consistindo em N, R, H, AcK, Nick, ou CbcK. X^2
 5 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, AcK, Nick, ou CbcK. X^2
 pode ser selecionado do grupo consistindo em R, H, AcK, ou CbcK. X^2 pode
 ser selecionado do grupo consistindo em R, H, ou AcK. Em algumas modali-
 dades da invenção compreendendo ligantes e anticorpos, x^2 pode ser K. x^3
 pode ser F. x^3 pode ser Y. x^3 pode ser W. x^3 pode ser BPA. x^3 pode ser CF.
 10 x^3 pode ser ou NF. x^4 pode ser Q. x^4 pode ser M. x^4 pode ser E. x^4 pode ser
 K. x^6 pode ser M. x^6 pode ser L. x^6 pode ser I. x^8 pode ser E. x^8 pode ser D. X^9
 pode ser L. x^9 pode ser I. X^9 pode ser TA. X^9 pode ser ThA. X^9 pode ser K.
 X^9 pode ser AcK. X^9 pode ser um resíduo de ligação. x^{10} pode ser E. x^{10} pode
 ser D. x^{11} pode ser Q. X^{11} pode ser N. X^{11} pode ser C. X^{11} pode ser K. X^{11}
 15 pode ser AcK. X^{11} pode ser Dab. X^{11} pode ser Dap. X^{11} pode ser a resíduo
 de ligação. x^{12} pode ser T. x^{12} pode ser R. x^{12} pode ser K. x^{13} pode ser L. x^{13}
 pode ser HL. x^{13} pode ser Nva. x^{13} pode ser I. x^{13} pode ser HchA. x^{13} pode
 ser HF. x^{13} pode ser ThA. Em algumas modalidades, x^{13} pode ser seleciona-
 do do grupo consistindo em L, HL, Nva, I, HchA, HF, e ThA. Em algumas
 20 modalidades, x^{13} pode ser selecionado do grupo consistindo em L, HL, e
 Nva. x^{14} pode ser F. x^{14} pode ser Y. x^{14} pode ser W. x^{14} pode ser BPA. X^{14} po-
 de ser CF. x^{14} pode ser ou NF. x^{15} pode ser D. x^{15} pode ser E. x^{16} pode ser Q.
 x^{16} pode ser N. x^{17} pode ser F. x^{17} pode ser Y. x^{17} pode ser W. x^{17} pode ser
 BPA. X^{17} pode ser CF. x^{17} pode ser ou NF. x^{18} pode ser M. x^{19} pode ser L. x^{19}
 25 pode ser I. x^{20} pode ser Q. x^{20} pode ser N. x^{21} pode ser Q. x^{21} pode ser N. x^{22}
 pode ser G.

Em alguns aspectos da invenção, agentes alvo AA da invenção podem compreender qualquer antagonista Angiopoietina 2.

Em alguns aspectos da invenção, agentes alvo AA da invenção
 30 podem compreenderum peptídeo compreendendo uma sequência substan-
 cialmente homóloga a uma ou mais sequências selecionadas do grupo con-
 sistindo em: SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24,

SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID
NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ
ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38,
SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42, SEQ ID
5 NO:43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, SEQ
ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52,
SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID
NO:57, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61, SEQ
ID NO:62, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:66,
10 SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID
NO:71, SEQ ID NO:72, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:75, SEQ
ID NO:76, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:80,
SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:84, SEQ ID
NO:85, SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:89, SEQ
15 ID NO:90, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:94,
SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:98, SEQ ID
NO:99, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:103,
SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:105, SEQ ID NO:106, SEQ ID NO:107, SEQ ID
NO:108, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111, SEQ ID
20 NO:112, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:114, SEQ ID NO:115, SEQ ID
NO:116, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118, SEQ ID NO:119, SEQ ID
NO:120, SEQ ID NO:121, SEQ ID NO:122, SEQ ID NO:123, SEQ ID
NO:124, SEQ ID NO:125, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:127, SEQ ID
NO:128, SEQ ID NO:129, SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131, SEQ ID
25 NO:132, SEQ ID NO:133, SEQ ID NO:134, SEQ ID NO:135, SEQ ID
NO:136, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:138, SEQ ID NO:139, SEQ ID
NO:140, SEQ ID NO:141, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID
NO:144, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:147, SEQ ID
NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:150, SEQ ID NO:151, SEQ ID
30 NO:152, SEQ ID NO:153, SEQ ID NO:154, SEQ ID NO:155, SEQ ID
NO:156, SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:159, SEQ ID
NO:160, SEQ ID NO:161, SEQ ID NO:162, SEQ ID NO:163, SEQ ID

NO:164, SEQ ID NO:165, SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:168, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:172, SEQ ID NO:173, SEQ ID NO:174, SEQ ID NO:175, SEQ ID NO:176, SEQ ID NO:177, SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:191, SEQ ID NO:192, e SEQ ID NO: 193.

Em alguns aspectos, a invenção provê um agente alvo AA selecionado do grupo que consiste em:

- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:29)
- R¹-QNY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:28)
- 10 R¹-Q(AcK)Y QPL DEK D(AcK)T LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:30)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEK DET LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:33)
- R¹-Q(AcK)Y Q(DHP)L DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:34)
- R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:35)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT IYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:36)
- 15 R¹-Q(AcK)Y QPL DEI DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:37)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (HChA)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:38)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (HF)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:39)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (ThA)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:40)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (Nva)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:41)
- 20 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (HL)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:42)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:43)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LFD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:44)
- R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DKT L(NO2F)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:45)
- 25 R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DKT L(BPA)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:46)
- R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DKT L(CO2H)FD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:47)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT L(NO2F)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:48)
- 30 R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LFD QFM LQQ G- R² (SEQ ID NO:63)
- DCB-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:49)

DFB-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:50)

PyC-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:51)

Amido 2-PEG-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:52)

5 R¹-Q(CIBnCarbamatoK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:53)

R¹-Q(AcK)Y QPL DEL D(Dab)T LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:54)

R¹-Q(AcK)Y QPL DEL D(Dap)T LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:55)

R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT L(NO2F)D QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:91)

10 R¹-QNY QPL DEL DKT L(BPA)D QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:56)

R¹-QNY QPL DEL DKT L(CF)D QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:57)

R¹-Q(Nick)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:61)

R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT L(CF)D QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:62) e

R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LFD QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO: 63)

15 em que

R¹ é CH₃, C(O)CH₃, C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)CH₂CH₃, C(O)C₆H₅, C(O)CH₂CH₂(CH₂CH₂O)₁₋₅Me, diclorobenzoíla (DCB), difluorobenzoíla (DFB), carboxilato de piridiníla (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo de proteção amino, um grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato; e

20

R² é OH, NH₂, NH(CH₃), NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₃, NHCH(CH₃)CH₃, NHCH₂CH₂CH₂CH₃, NHCH(CH₃)CH₂CH₃, NHC₆H₅, NHCH₂CH₂OCH₃, NHOCH₃, NHOCH₂CH₃, um grupo de proteção carbóxi, um grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato.

25

Em alguns aspectos, a invenção provê agente alvo AA-ligante conjugado tendo a Fórmula I:

L – [agente alvo AA] (I)

em que:

30

[agente alvo AA] é um peptídeo selecionado do grupo que consiste em:

R¹-QKY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:21)

R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:22)

- R¹-QNY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:23)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEK D(AcK)T LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:30)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEK DET LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:33)
- R¹-Q(AcK)Y Q(DHP)L DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:34)
- 5 R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:35)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT IYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:36)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEI DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:37)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (HChA)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:38)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (HF)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:39)
- 10 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (ThA)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:40)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (Nva)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:41)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (HL)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:42)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:43)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LFD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:44)
- 15 R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DKT L(NO2F)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:45)
- R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DKT L(BPA)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:46)
- R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DKT L(CO2H)FD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:47)
- 20 R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT L(NO2F)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:48)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LFD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:68)
- DCB-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:49)
- 25 DFB-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:50)
- PyC-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:51)
- Amido 2-PEG-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:52)
- R¹-Q(CIBnCarbamatoK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:53)
- 30 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL D(Dab)T LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:54)
- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL D(Dap)T LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:55)

R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT L(NO2F)D QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:91)

R¹-QNY QPL DEL DKT L(BPA)D QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:56)

R¹-QNY QPL DEL DKT L(CF)D QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:57)

R¹-QNY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:58)

5 R¹-Q(Nick)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:61)

R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT L(CF)D QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:62) e

R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LFD QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:63)

em que

10 R¹ refere-se à porção do grupo amino do resíduo da terminação amino de um agente alvo e é NH₂, NHC(O)CH₃, NHC(O)CH₂CH₃, NHC(O)CH₂CH₂CH₃, NHC(O)CH(CH₃)CH₃, NHC(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, NHC(O)CH(CH₃)CH₂CH₃, NHC(O)C₆H₅, NH(CH₃)C(O)CH₂CH₂(CH₂CH₂O)₁₋₅Me, um grupo de proteção amino, um grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato;

15 R² refere-se à porção de terminação carbóxi do resíduo de terminação carbóxi de um agente alvo e é COOH, C(O)NH₂, C(O)NH(CH₃), C(O)NHCH₂CH₃, C(O)NHCH₂CH₂CH₃, C(O)NHCH(CH₃)CH₃, C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃, C(O)NHCH(CH₃)CH₂CH₃, C(O)NHC₆H₅, C(O)NHCH₂CH₂OCH₃, C(O)NHOCH₃, C(O)NHOCH₂CH₃, um grupo de proteção carbóxi, um grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato; e

L é uma porção de ligante que tem a fórmula -X-Y-Z, em que:

25 X é opcionalmente presente, e é um polímero biologicamente compatível, copolímero de bloco C, H, N, O, P, S, halogênio (F, Cl, Br, I), ou um sal dos mesmos, polímero, alquila, alquenila, alquinila, oxoalquila, oxoalquenila, oxoalquinila, aminoalquila, aminoalquenila, aminoalquinila, sulfoalquila, sulfoalquenila, sulfoalquinila, fosfoalquila, fosfoalquenila, ou grupo fosfoalquinila, ligados a um dos resíduos que compreendem um agente alvo AA;

30 Y é um grupo de reconhecimento opcionalmente presente compreendendo pelo menos uma estrutura de anel; e

Z é um grupo reativo que é capaz de covalentemente fazer a ligação para uma cadeia lateral em um sítio de combinação de um anticorpo;

e

sais, estereoisômeros, tautômeros, solvatos, e profármacos dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

Ao descrever aspectos da invenção como acima, o grupo NH inicial ou R¹ é provido pelo resíduo de aminoácido do terminal N do peptídeo em questão: dessa maneira, NHC(O)CH₃ representa um grupo C(O)CH₃ covalentemente ligado à terminação N do peptídeo, e pode em outros lugares nesta especificação e reivindicações ser escrito como C(O)CH₃, e assim por diante. Conseqüentemente, R¹ pode ser escrito como:

R¹ é CH₃, C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)CH₂CH₃, C(O)C₆H₅, C(O)CH₂CH₂(CH₂CH₂O)₁₋₅Me, diclorobenzoíla (DCB), difluorobenzoíla (DFB), carboxilato de piridinila (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo de proteção amino, um grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato; e

similarmente, ao descrever aspectos da invenção como acima, o grupo C(O) inicial de R² provido pelo resíduo de aminoácido de terminal C do peptídeo em questão: dessa maneira, C(O)NH₂ representa um grupo NH₂ covalentemente ligado à terminação C do peptídeo, e pode em outros lugares ser escrito como NH₂, e assim por diante. Em conseqüência, R² pode ser escrito como:

R² é OH, NH₂, NH(CH₃), NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₃, NHCH(CH₃)CH₃, NHCH₂CH₂CH₂CH₃, NHCH(CH₃)CH₂CH₃, NHC₆H₅, NHCH₂CH₂OCH₃, NHOCH₃, NHOCH₂CH₃, um grupo de proteção carbóxi, um grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato.

Nas seqüências de peptídeo listadas, resíduos de aminoácidos não-padrão são cercados dentro de parênteses. Em alguns casos, a terminação amino de um peptídeo é ligada a um dos grupos de capeamento a seguir: diclorobenzoíla (DCB), difluorobenzoíla (DFB), carboxilato de piridinila (PyC) ou amido-2-PEG.

Em outros aspectos, a invenção provê compostos de acordo com:

um composto tendo a fórmula selecionada do grupo que consis-

te em:

R^1 -Q(AcK)Y QPL DEL DK(L)T LYD QFM LQQ G- R^2 (SEQ ID NO:132);

R^1 -Q(AcK)Y QPL DEL DK(L)T L(NO2F)D QFM LQQ G- R^2 ; (SEQ ID NO:133)

R^1 -Q(AcK)Y QPL DEK(L) DK(Ac)T LYD QFM LQQ G- R^2 (SEQ ID NO:134); e

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

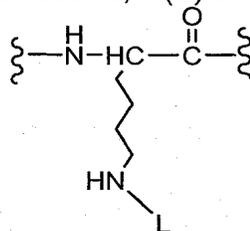
em que

R^1 é CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(O)C_6H_5$, $C(O)CH_2CH_2(CH_2CH_2O)_{1-5}Me$, diclorobenzoíla (DCB), difluorobenzoíla (DFB), carboxilato de piridinlas (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo de proteção amino, um grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato; e

R^2 é OH, NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, um grupo de proteção carbóxi, um grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato; e

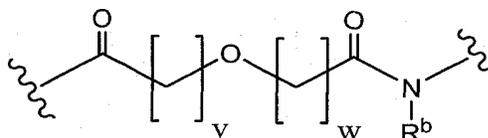
K(L) é um resíduo de lisina ligado a um ligante L em que L é capaz de formar uma ligação covalente com uma cadeia lateral de aminoácido em um sítio de combinação de um anticorpo.

Em algumas modalidades, K(L) é



20 em que L uma porção de ligante tendo a fórmula -X-Y-Z-, em que:

X é:



em que v e w são selecionados de tal maneira que o comprimento da estrutura principal de X é de 6 a 12 átomos;

25 Y é um grupo de reconhecimento compreendendo pelo menos uma estrutura de anel; e

Z é um grupo reativo que é capaz de formar uma ligação covalente com uma cadeia lateral de aminoácido em um sítio de combinação de um anticorpo aldolase.

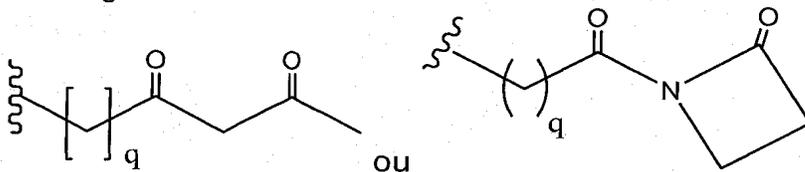
5 Em algumas modalidades Y tem a estrutura opcionalmente substituída:



em que a, b, c, d, e e são independentemente carbono ou nitrogênio; f é carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre; Y é ligado a X e Z independentemente em qualquer uma das duas posições de anel de valência suficiente; e não mais do que quatro dentre a, b, c, d, e, ou f são simultaneamente nitrogênio.

10 Em algumas modalidades, Z é selecionado do grupo que consiste em 1,3-dicetonas ou acil beta-lactamas substituídas.

Em algumas modalidades Z tem a estrutura:



em que $q=0, 1, 2, 3, 4,$ ou 5 . Em outras modalidades, $q=1, 2,$ ou 3 .

Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, X é:

15 $-R^{22}-P-R^{23}-$ ou $-R^{22}-P-R^{21}-P'-R^{23}-$

em que:

P e P' são independentemente selecionados do grupo consistindo em óxidos de polioxialquileno tais como óxido de polietileno, polietiloxazolina, poli-N-vinil pirrolidona, álcool de polivinila, acrilato de poli-hidroxietila, poli-hidróxi de etilmetacrilato e poli(acrilamida, poliaminas tendo grupos amina na estrutura principal do polímero ou nas cadeias laterais do polímero, tais como polilisina, poliornitina, poliarginina, e poli-histidina, nonpeptídeo poliaminas tais como poliaminostireno, poliaminoacrilato, poli(N-metil aminoacrilato), poli(N-etilaminoacrilato), poli(N,N-dimetil aminoacrilato), poli(N,N-dietilaminoacrilato), poli(aminometacrilato), poli(N-metil amino-metacrilato), poli(N-etil aminometacrilato), poli(N,N-dimetil aminometacrilato), poli(N,N-dietil aminometacrilato), poli(etilenoimina), polímeros de aminas quaterná-

20

25

rias, tais como cloreto de poli(N,N,N-trimetilaminacrilato), (cloreto de amônio de poli(metilacrilamidopropiltrimetila), proteoglicanos tais como sulfato-A (sulfato 4) de condroitina sulfato-C (sulfato 6) de condroitina e sulfato-B de condroitina, polipeptídeos tais como poliserina, politreonina, poliglutamina, polissacarídeos naturais ou sintéticos tais como quitosan, hidróxi etil celulose, e lipídeos;

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

R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquila-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída; e

R^{21} , R^{22} , e R^{23} são selecionados de tal maneira que o comprimento da estrutura principal de X permanece cerca de 200 átomos ou menos.

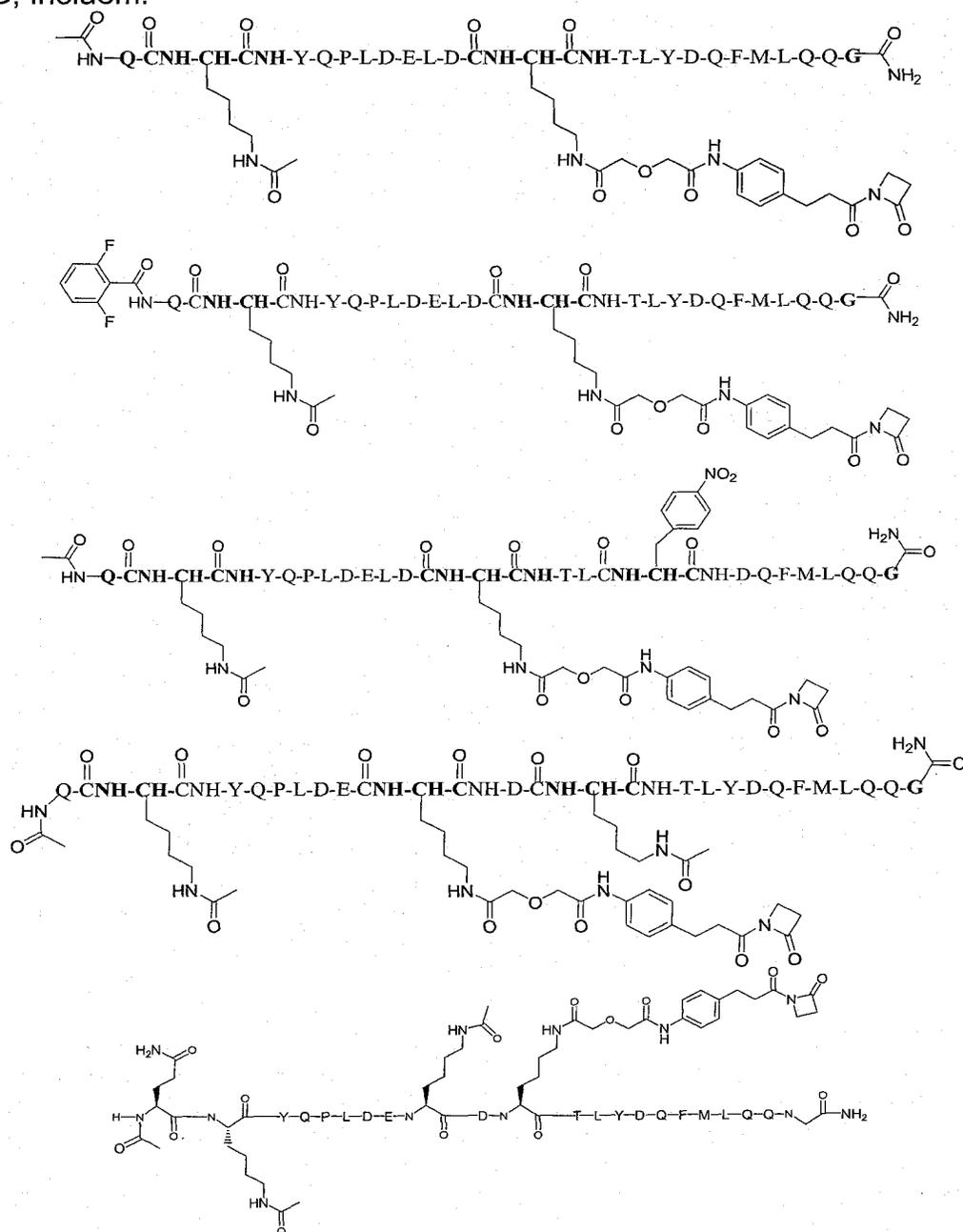
Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, X é ligado a um resíduo de aminoácido em [agente alvo AA], e uma -R²²-[CH₂-CH₂-O]_t-R²³-, -R²²-cicloalquila-R²³-, -R²²-aril-R²³-, ou -R²²-heterociclil-R²³- opcionalmente substituída, em que t é 0 to 50.

Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, R²² is - (CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-O-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(S)-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-S(O)₀₋₂-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-S(O)₀₋₂-NR^b-(CH₂)_v-, ou -(CH₂)_u-P(O)(OR^b)-O-(CH₂)_v-, em que u e v são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 or 20.

Em algumas modalidades de compostos de Fórmula I, R²¹ e R²³ são independentemente -(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-C(O)-O-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-C(S)-NR^b-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-C(O)-NR^b-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-NR^b-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-S(O)₀₋₂-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-S(O)₀₋₂-NR^b-(CH₂)_s-, ou -(CH₂)_r-P(O)(OR^b)-O-(CH₂)_s-, em que r, s, e v são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20.

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

Compostos exemplares de acordo com a Fórmula I, em que R^1 é NHC(O)CH_3 ou DFB, R^2 é C(O)NH_2 , e a porção X da porção do ligante é "O" PEG, incluem:



Outro aspecto da invenção, ilustrado na Fórmula II, é um composto alvo AA compreendendo um agente alvo AA covalentemente ligado a

um sítio de combinação de um Anticorpo através de um ligante de intervenção L'. A porção do Anticorpo de um composto alvo AA pode incluir o anticorpo todo (corpo inteiro), fragmentos de anticorpo únicos, ou quaisquer outras formas de um anticorpo como este termo é usado aqui a seguir. Em
 5 uma modalidade, o Anticorpo é uma versão humanizada de um anticorpo de murino aldolase compreendendo uma região constante de um anticorpo humano IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE. Em outra modalidade, o Anticorpo é um anticorpo quimérico compreendendo a região variável de um anticorpo de murino aldolase e uma região constante de um anticorpo de ser humano
 10 IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE. Em uma modalidade adicional, o Anticorpo é uma versão de ser humano inteira de um anticorpo de murino aldolase compreendendo uma sequência de polipeptídeo de um anticorpo de ser humano natural ou nativo IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE

Anticorpo – L' – [agente alvo AA] (II)

15 em que:

[agente alvo AA] é um peptídeo selecionado do grupo consistindo em:

- R¹-QKY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:21)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:22)
 20 R¹-QNY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:23)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEK D(AcK)T LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:30)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEK DET LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:33)
 R¹-Q(AcK)Y Q(DHP)L DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:34)
 R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:35)
 25 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT IYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:36)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEI DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:37)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (HChA)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:38)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (HF)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:39)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (ThA)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:40)
 30 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (Nva)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:41)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (HL)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:42)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:43)

- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LFD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:44)
R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DKT L(NO2F)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:45)
R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DKT L(BPA)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:46)
5 R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DKT L(CO2H)FD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:47)
R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT L(NO2F)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:48)
10 R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LFD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:68)
DCB-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:49)
DFB-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:50)
PyC-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:51)
Amido 2-PEG-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:52)
15 R¹-Q(CIBnCarbamatoK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:53)
R¹-Q(AcK)Y QPL DEL D(Dab)T LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:54)
R¹-Q(AcK)Y QPL DEL D(Dap)T LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:55)
20 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT L(NO2F)D QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:91)
R¹-QNY QPL DEL DKT L(BPA)D QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:56)
R¹-QNY QPL DEL DKT L(CF)D QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:57)
R¹-QNY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:58)
R¹-Q(Nick)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:61)
25 R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT L(CF)D QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:62) e
R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LFD QFM LQQ G-R²; (SEQ ID NO:63)

em que

- R¹ é CH₃, C(O)CH₃, C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃,
C(O)CH(CH₃)CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)CH₂CH₃, C(O)C₆H₅,
30 C(O)CH₂CH₂(CH₂CH₂O)₁₋₅Me, diclorobenzoíla (DCB), difluorobenzoíla
(DFB), carboxilato de piridiníla (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo de proteção amino, um grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato; e

R^2 é OH, NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, um grupo carbóxi, um grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato, e

5 L' uma porção de ligante que tem a fórmula -X-Y-Z', em que:

X é um polímero biologicamente compatível ou copolímero de bloco ligado a um dos resíduos que compreendem um agente alvo AA;

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

10 Z é um grupo que é covalentemente ligado a uma cadeia lateral em um sítio de combinação de um anticorpo;

e sais, estereoisômeros, tautômeros, solvatos, e profármacos dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

15 Nas sequências de peptídeos listadas, resíduos de aminoácidos não-padrão estão incluídos entre parênteses. Em alguns casos, a terminação amino de um peptídeo é ligada a dos grupos de capeamento a seguir: diclorobenzoíla (DCB), difluorobenzoíla (DFB), carboxilato de piridiníla (PyC) ou amido-2-PEG.

20 Em algumas modalidades de compostos de Fórmula II, X é:
 $-R^{22}-P-R^{23}-$ or $-R^{22}-P-R^{21}-P'-R^{23}-$
 em que:

25 P e P' são independentemente selecionados do grupo que consiste em óxidos de polioxiálqueno tais como óxido de polietileno, polietiloxazolina, poli-N-vinil pirrolidona, álcool de poliviníla, acrilato de polihidroxietíla, etilmetacrilato de poli-hidróxi e poli-acrilamida, poliaminas tendo grupos amina na estrutura principal de polímero ou nas cadeias laterais de polímero, tais como polilisina, poliornitina, poliarginina, e poli-histidin, poliaminas de não peptídeo tais como poliaminostireno, poliaminoacrilato, poli(N-metil aminoacrilato), poli(N-etilaminoacrilato), poli(N,N-dimetil aminoacrilato),
 30 poli(N,N-dietilaminoacrilato), poli(aminometacrilato), poli(N-metil aminometacrilato), poli(N-etil aminometacrilato), poli(N,N-dimetil aminometacrilato), poli(N,N-dietil aminometacrilato), poli(etilenoimine), polímeros de aminas

quaternárias, tais como cloreto de poli(N,N,N-trimetilaminacrilato), cloreto de amônio poli(metiacrilamidopropiltrimetil), proteoglicanos tais como sulfato-A (4-sulfato) de condroitina sulfato-C (6-sulfato) de condroitina e sulfato-B de condroitina, polipeptídeos tais como polisserina, politreonina, poliglutamina, polissacarídeos naturais ou sintéticos tais como quitosan, hidróxi etil celulose, e lipídeos;

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

R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ - C₀₋₆ cicloalquila substituída ou insubstituída -C₀₋₆ alquila, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída; e

R^{21} , R^{22} , e R^{23} são selecionados de tal maneira que o comprimento da estrutura principal de X permanece cerca de 200 átomos ou menos.

Em algumas modalidades de compostos de Fórmula II, X é ligado a um resíduo de aminoácido em [agente alvo AA], e é um -R²²-[CH₂-CH₂-O]_t-R²³-, -R²²-cicloalquila-R²³-, -R²²-aril-R²³-, ou -R²²-heterociclil-R²³- opcionalmente substituída, em que t é 0 a 50.

Em algumas modalidades de compostos de Fórmula II, R²² é -(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-O-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(S)-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-C(O)-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-NR^b-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-S(O)₀₋₂-(CH₂)_v-, -(CH₂)_u-S(O)₀₋₂-NR^b-(CH₂)_v-, ou -(CH₂)_u-P(O)(OR^b)-O-(CH₂)_v-, em que u e v são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20.

Em algumas modalidades de compostos de Fórmula II, R²¹ e R²³ são independentemente -(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-C(O)-O-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-C(S)-NR^b-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-C(O)-NR^b-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-NR^b-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-S(O)₀₋₂-(CH₂)_s-, -(CH₂)_r-S(O)₀₋₂-NR^b-(CH₂)_s-, ou -(CH₂)_r-P(O)(OR^b)-O-(CH₂)_s-, em que r, s, e v são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20.

Alguns aspectos da invenção provêm um composto selecionado dos grupos consistindo em:

R^1 -Q(AcK)Y QPL DEL DK(L')T LYD QFM LQQ G- R^2 ; (SEQ ID NO: 136)

5 R^1 -Q(AcK)Y QPL DEL DK(L')T L(NO₂F)D QFM LQQ G- R^2 ; (SEQ ID NO: 137)

R^1 -Q(AcK)Y QPL DEK(L') DK(Ac)T LYD QFM LQQ G- R^2 ; (SEQ ID NO: 138)

e

R^1 -Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(L')T LYD QFM LQQ G- R^2 ; (SEQ ID NO: 139)

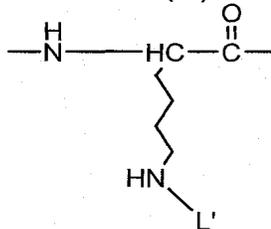
em que

10 R^1 é CH₃, C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)CH₂CH₃, C(O)C₆H₅, C(O)CH₂CH₂(CH₂CH₂O)₁₋₅Me, diclorobenzoíla (DCB), difluorobenzoíla (DFB), carboxilato de piridinila (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo de proteção amino, um grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato; e

15 R^2 é OH, NH₂, NH(CH₃), NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₃, NHCH(CH₃)CH₃, NHCH₂CH₂CH₂CH₃, NHCH(CH₃)CH₂CH₃, NHC₆H₅, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₃, NHCH₂CH₃, um grupo de proteção carbóxi, um grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato; e

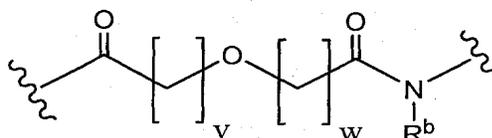
20 K(L') é um resíduo de lisina ligado a um ligante L' em que L é ligado covalente com uma cadeia lateral de aminoácido em um sítio de combinação de um anticorpo.

Em algumas modalidades K(L') é



L' é uma porção de ligante que tem a fórmula -X-Y-Z'-, em que:

X é:



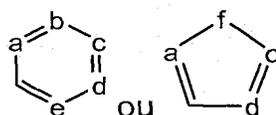
25 em que v e w são selecionados de tal maneira que o comprimento da estru-

tura principal de X é de 6 a 12 átomos;

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

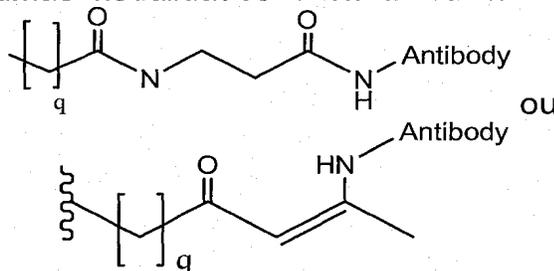
5 Z' é uma porção de ligação compreendendo uma ligação covalente a uma cadeia lateral de aminoácido em um sítio de combinação de um anticorpo.

Em algumas modalidades Y tem a estrutura opcionalmente substituída:



10 em que a, b, c, d, e e são independentemente carbono or nitrogênio; f é carbono, nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; Y é ligado a X e Z', independentemente, em qualquer uma das duas posições de anel de valência suficiente; e não mais do que quatro de a, b, c, d, e, ou f são simultaneamente nitrogênio.

Em algumas modalidades Z' tem a estrutura:



[legendas:] Antibody = Anticorpo

15 Em que $q=0, 1, 2, 3, 4,$ ou 5 e -Anticorpo-N refere-se uma ligação covalente a uma cadeia lateral de aminoácidos em um sítio de combinação de um anticorpo portanto um grupo amino. Em outros aspectos, $q=1, 2$ ou 3 .

20 Outro aspecto da invenção, ilustrado na Fórmula III, é um composto alvo AA em que dois agentes alvo AA, que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada um covalentemente ligado a um sítio de combinação de um anticorpo. A porção de Anticorpo de um composto alvo AA pode incluir o anticorpo todo (comprimento inteiro), fragmentos únicos de anticorpo, ou quaisquer outras formas de um anticorpo como esse termo é usado a seguir.

25 Em uma modalidade, o Anticorpo é uma versão humanizada de um anticor-

po de murino aldolase compreendendo uma região constante de um anticorpo de ser humano IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE. Em outra modalidade, o Anticorpo é um anticorpo quimérico compreendendo a região variável de um anticorpo de murino aldolase e uma região constante de um anticorpo de ser human IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE. Em uma modalidade adicional, o Anticorpo é uma versão de ser humano completa de um anticorpo de aldolase de murino compreendendo uma sequência de polipeptídeos de anticorpoa IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE de ser humano natural ou nativo.



em que:

[agente alvo AA], Anticorpo, e L' são como definido de acordo com a Fórmula II.

Também são providos métodos de distribuição ou administração de compostos alvo AA da invenção e métodos de tratamento usando compostos alvo AA da invenção. Por exemplo, os métodos de tratar (incluindo prevenir) uma doença ou condição associada com angiogênese anormal em um sujeito, inclui administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto alvo AA da invenção para o sujeito. Doenças e condições que podem ser tratadas incluem câncer, artrite, hipertensão, doença renal, psoríase, angiogênese do olho associada com distúrbio ocular, infecção ou intervenção cirúrgica, degeneração macular, retinopatia diabética e similares.

Outro aspecto da invenção inclui métodos de usar compostos alvo AA da invenção para fins de diagnóstico. Por exemplo, os compostos alvo AA podem ser usados para o diagnóstico de uma doença ou condição associada com angiogênese anormal, incluindo câncer, artrite, psoríase, angiogênese do olho associada com um distúrbio ocular, infecção ou intervenção cirúrgica, degeneração macular, retinopatia diabética, e similares.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1 ilustra uma modalidade de acordo com a Fórmula II ou Fórmula III.

Figura 2 ilustra uma modalidade de acordo com a Fórmula II ou Fórmula III.

Figura 3 ilustra uma modalidade de acordo com a Fórmula II ou Fórmula III.

Figuras 4A e 4b cada uma ilustra uma modalidade de acordo com a Fórmula II ou Fórmula III.

5 Figuras 5A e 5b cada uma ilustram uma modalidade de acordo com a Fórmula II ou Fórmula III.

Figuras 6A e Figura 6B ilustram a síntese da fase sólida do agente alvo- conjugado de ligante da presente invenção.

10 Figura 7A ilustra o alinhamento da sequência de aminoácidos dos domínios variáveis de m38c2, h38c2, e linhagens germicidas de ser humano. As regiões da estrutura (FR) e regiões que determinam a complementaridade (CDR) são definidas de acordo com Kabat *et al.* Os asteriscos marcam as diferenças entre m38c2 e h38c2 ou entre h38c2 e as linhagens de germes de ser humano. A Figura 7B ilustra a sequência de aminoácidos das cadeias leve e pesada (SEQ ID NOs:189 e 190, respectivamente) de um
15 modalidade de um 38c2 IgG1 humanizado.

Figura 8 mostra várias estruturas que podem servir como grupos reativos de ligantes. As estruturas A-C formam ligações covalentes reversíveis com grupos neofílicos reativos de superfície acessível (por exemplo, lisina ou cadeia lateral de cisteína) de um sítio de combinação de um anticorpo. R'₁, R'₂, R'₃, e R₄ nas estruturas A-C representam substituintes que incluem, por exemplo, C, H, N, O, P, S, halogênio (F, Cl, Br, I) ou um sal dos mesmos. X é N, C, ou qualquer outro heteroátomo. Esses substituintes podem também incluir um grupo tal como um grupo alquila, alquenila, alquinila, oxoalquila, oxoalquenila, oxoalquinila, aminoalquila, aminoalquenila, aminoalquinila, sulfoalquila, sulfoalquenila, ou sulfoalquinila, grupo fosfoalquila, fosfoalquenila, fosfoalquinila. R'₂ e R'₃ poderão ser cíclicos como exemplificado nas estruturas B e C, enquanto X poderá ser um heteroátomo. Por exemplo, a estrutura A poderá formar uma ligação covalente irreversível com um nucleófilo reativo, se X é N e se R'₁ e R₃ fazem parte de uma estrutura
25 cíclica. As estruturas D-G podem formar ligações covalentes não-reversíveis com grupos nucleofílicos reativos em um sítio de combinação de um anticor-
30

po. Nessas estruturas, R''_1 e R''_2 representam C, O, N, haleto ou grupos de saída tais como mesila ou tosila.

Figura 9 mostra vários electrófilos que são apropriados para modificação reativa com uma cadeia lateral reativa de aminoácidos em um sítio de combinação de um anticorpo e, dessa maneira, podem servir como grupos reativos de ligante. Chave: (A) acil beta-lactam; (B) dicetona simples; (C) éster ativo de succinimida; (D) maleimida; (E) haloacetamida com ligante; (F) halocetona; (G) dicetona de cicloexila; e (H) aldeído. A linha em rabisco indica o ponto de ligação para o resto do ligante ou agente alvo. X refere-se a um halogênio.

Figura 10 mostra a adição de uma cadeia lateral nucleofílica ("nu") em um sítio de combinação de anticorpo aos compostos A-G na Figura 8. Anticorpo- Nu- refere-se a uma ligação covalente a uma cadeia lateral de aminoácidos portando um nucleófilo em um sítio de combinação de um anticorpo.

Figura 11 mostra a adição de uma cadeia lateral nucleofílica em um anticorpo combinando aos compostos A-H na Figura 9. Anticorpo- Nu- refere-se a uma ligação covalente a uma cadeia lateral de aminoácidos portando um nucleófilo em um sítio de combinação de um anticorpo.

Figura 12 mostra uma síntese de:

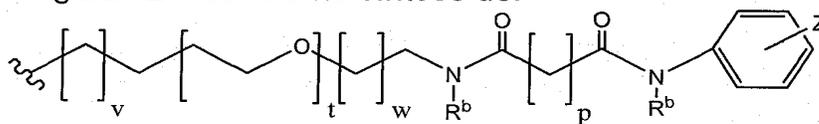


Figura 13 mostra uma síntese de:

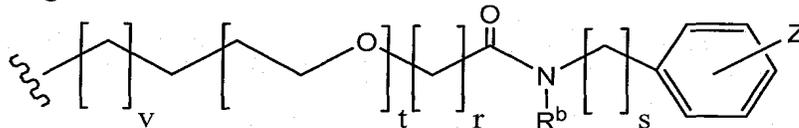


Figura 14 mostra uma síntese de:

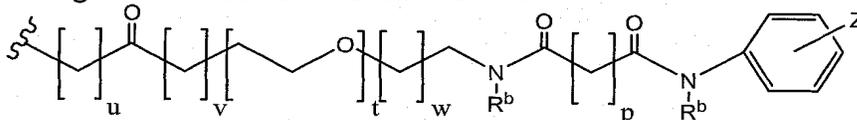


Figura 15 mostra uma síntese de:

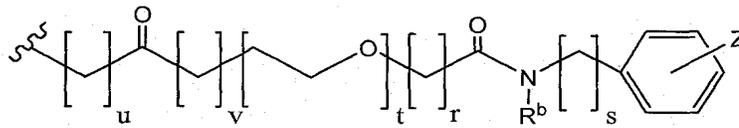


Figura 16 mostra uma síntese de:

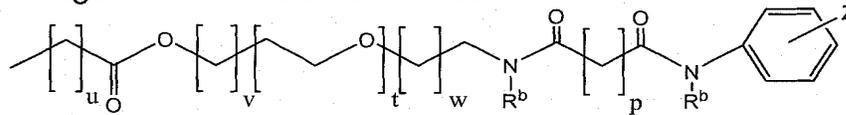


Figura 17 mostra uma síntese de:

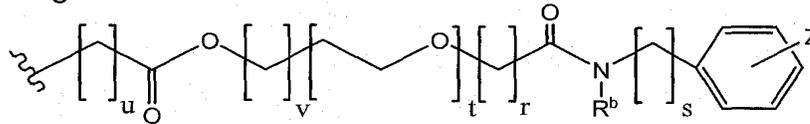


Figura 18 mostra uma síntese de:

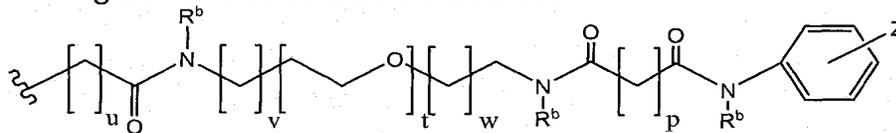
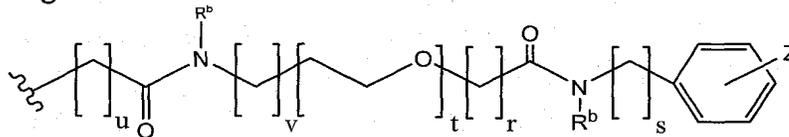


Figura 19 mostra uma síntese de:



5

Figura 20 mostra uma síntese de:

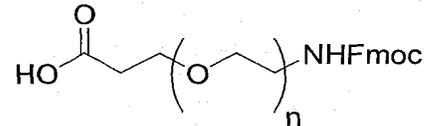


Figura 21 mostra uma síntese de:

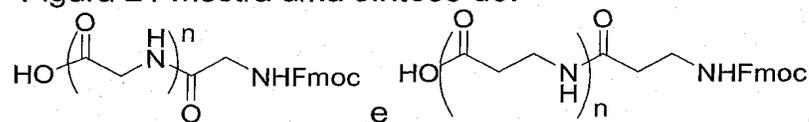


Figura 22 mostra uma síntese de:

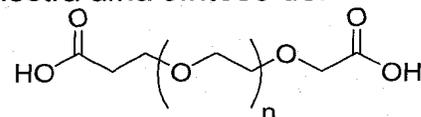


Figura 23 mostra uma síntese de:

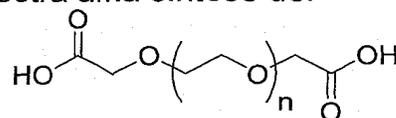


Figura 24 mostra uma síntese de:

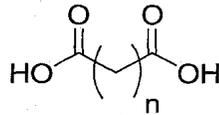


Figura 25 mostra uma síntese de:

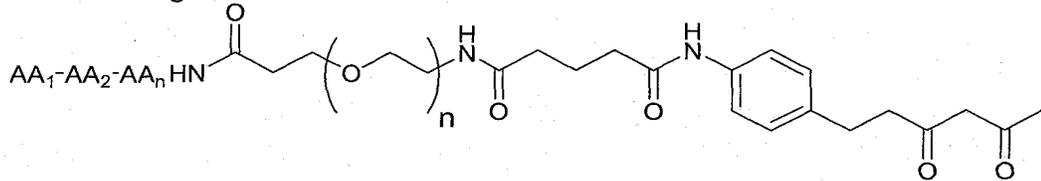


Figura 26 mostra uma síntese de:

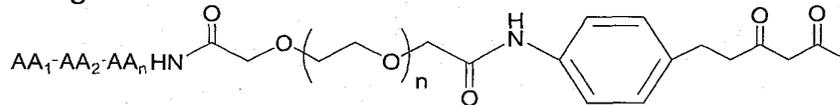


Figura 27 mostra uma síntese de:

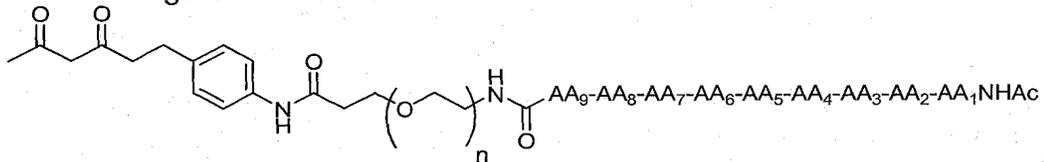
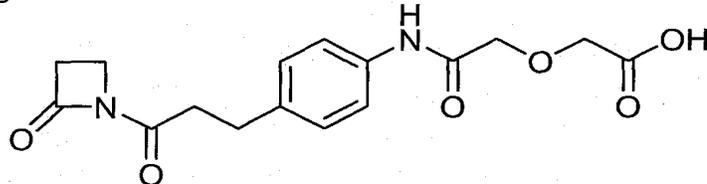


Figura 28 mostra uma síntese de:



5

Figura 29 ilustra uma modalidade da invenção.

Figura 30 ilustra uma modalidade da invenção.

Figura 31 ilustra uma modalidade da invenção.

Figura 32 ilustra uma modalidade da invenção.

Figura 33 ilustra uma modalidade da invenção.

10

Figura 34 ilustra uma modalidade da invenção.

Figura 35 ilustra uma modalidade da invenção.

Figura 36 ilustra uma modalidade da invenção.

Figura 37 ilustra uma modalidade da invenção.

Figura 38 ilustra uma modalidade da invenção

15

Figura 39 ilustra uma modalidade da invenção.

Figura 40 ilustra uma modalidade da invenção.

Figura 41 ilustra uma modalidade da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

As abreviaturas, termos e expressões a seguir são usadas aqui como definido abaixo.

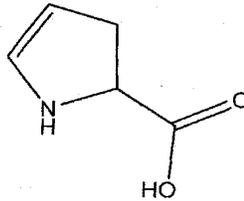
Tabela 1: Abreviaturas de aminoácidos

<u>Aminoácido</u>	<u>Abreviatura de uma letra</u>	<u>Abreviatura de três letras ou outras</u>
Alanina	A	Ala
Arginina	R	Arg
Asparagina	N	Asn
Ácido aspártico	D	Asp
Cisteína	C	Cys
Ácido glutâmico	E	Glu
Glutamina	Q	Gln
Glicina	G	Gly
Histidina	H	His
Isoleucina	I	Ile
Leucina	L	Leu
Lisina	K	Lys
Metionina	M	Met
Fenilalanina	F	Phe
Prolina	P	Pro
Serina	S	Ser
Treonina	T	Thr
Triptofano	W	Trp
Tirosina	Y	Tyr
Valina	V	Val
Deidroprolina	--	DHP
Hidroxi-prolina	--	HP
Homocicloexil alanina	--	HChA
Homofenil alanina		HF
Tiazolil alanina		ThA
Norvalina		Nva
Homoleucina		HL
Epsilon acil lisina		AcK
4-benzóila fenilalanina		BPA
4-Carbóxi fenilalanina		(CO ₂ H)F: também: CF

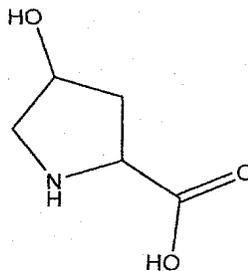
<u>Aminoácido</u>	<u>Abreviatura de uma letra</u>	<u>Abreviatura de três letras</u> <u>ou outras</u>
Epsilon cloro benzil Carbamato lisina		(CIBnCarbamato)K: tam- bém: Cbck
Ácido diaminobutírico		Dab
Ácido diaminopropiônico		Dap
4-Nitro fenilalanina		NO2F: também: NF
(2S,4R)-4-Hidroxirolina		BnHP
Nictinil lisina		Nick
Tienil Alanina		TA

Toda cadeia lateral portando amino de um agente alvo pode ser terminada por R¹ como definido aqui a seguir. Toda cadeia lateral portando COOH/COO⁻ de um agente alvo pode ser terminada por R² como definido aqui a seguir.

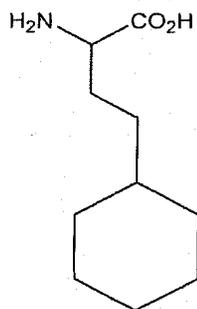
5 Deidroprolina ou DHP refere-se a



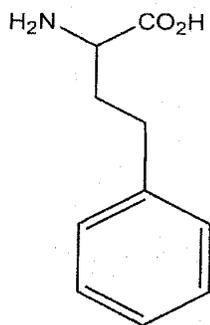
Hidroxirolina ou HP refere-se a:



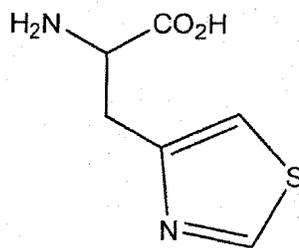
Homocicloexil alanina ou HChA refere-se a:



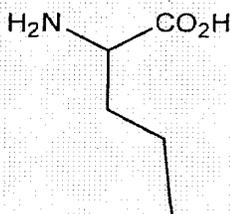
Homofenil alanina ou HF refere-se a:



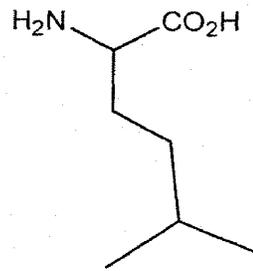
Tiazolil alanina ou ThA refere-se a:



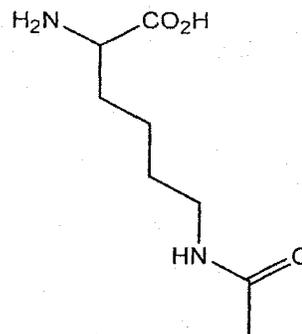
Norvalina ou Nva refere-se a:



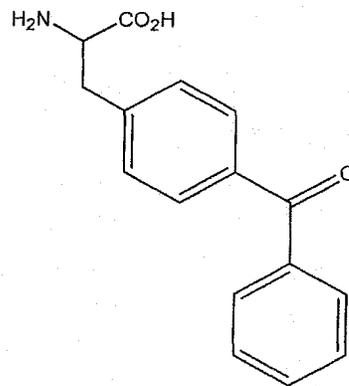
Homoleucina ou HL refere-se a:



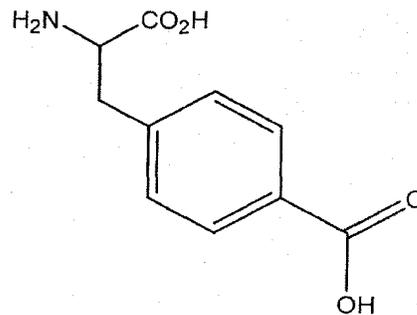
Epsilon acil lisina ou AcK refere-se a:



4-benzoil fenilalanina ou BPA refere-se a:

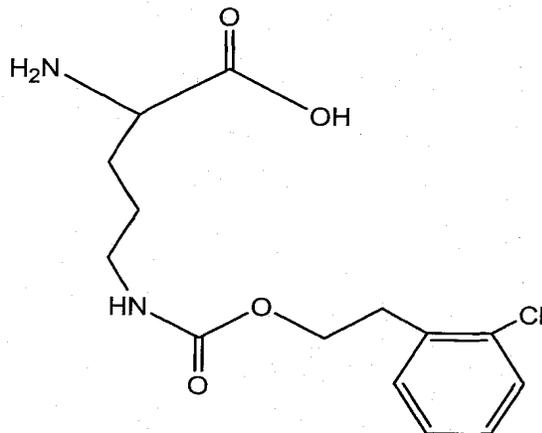


4-Carbóxi fenilalanina ou (CO₂H)F ou CF refere-se a:

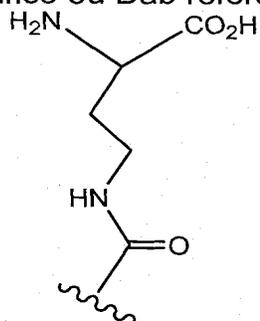


Epsilon cloro benzil carbamato lisina ou (ClBn Carbamato)K ou

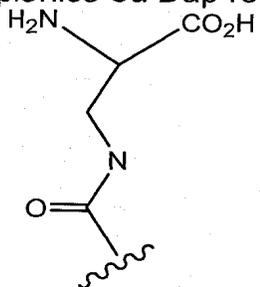
5 CbcK refere-se a:



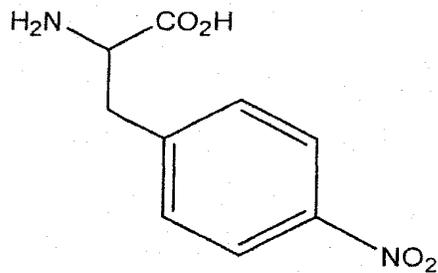
Ácido diaminobutírico ou Dab refere-se a:

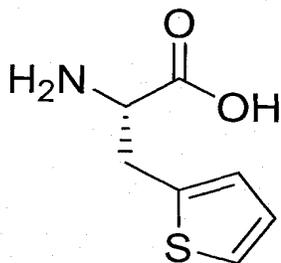


Ácido diaminopropiônico ou Dap refere-se a:

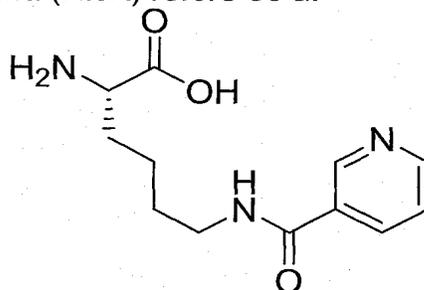


4-Nitro fenilalanina ou NO2F ou NF refere-se a:

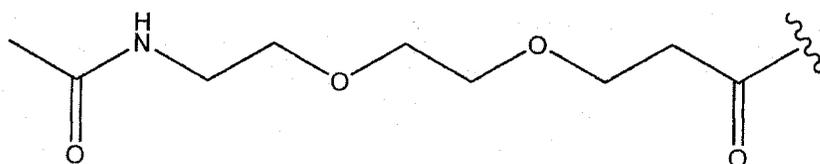




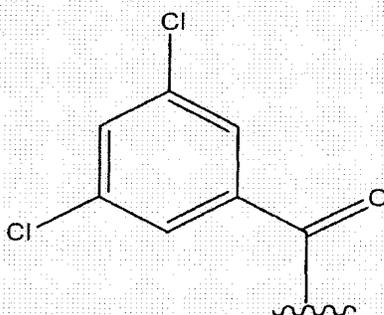
Nicotinil Lisina (Nick) refere-se a:



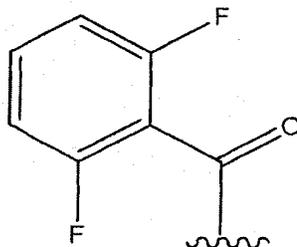
Amido 2-PEG refere-se a:



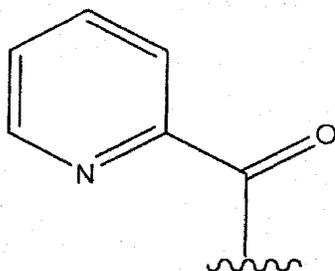
Diclorobenzoíla ou DCB refere-se a:



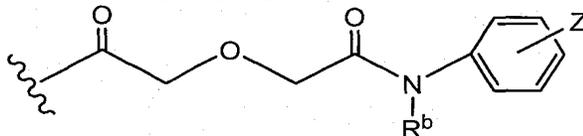
Difluorobenzoíla ou DFB refere-se a:



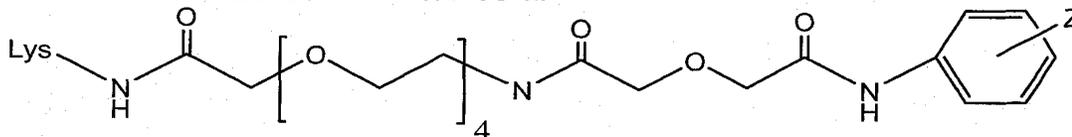
Carboxilato de piridinida ou PyC refere-se a:



"O" PEG ou OP refere-se a:



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



mostraram ligação a um resíduo de lisina.

- 5 A menos que seja indicado de outra maneira através de um prefixo "D", por exemplo, D-Ala ou N-Me-D-Ile, a estereoquímica do carbono alfa dos aminoácidos e resíduos de aminoácido em peptídeos descritos nesta especificação e as reivindicações em anexo, é a configuração natural ou "L".
- 10 As designações Cahn-Ingold-Prelog "R" e "S" são usadas para especificar a estereoquímica de centros quirais em certos substituintes de acila na terminação N dos peptídeos. A designação "R,S" é destinada a indicar uma mistura racêmica das duas formas enantioméricas. Esta nomenclatura segue aquela descrita em R. S. Cahn, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5:385-

415 (1966).

"Polipeptídeo," "peptídeo," e "proteína" são usados intercambiavelmente para se referir a um polímero de resíduos de aminoácido. Como usado aqui a seguir, esses termos se aplicam a polímeros de aminoácido em que um ou mais resíduos de aminoácido é um análogo químico artificial de um aminoácido de ocorrência natural correspondente. Esses termos também se aplicam aos polímeros de aminoácido de ocorrência natural. Aminoácidos podem ser em forma de L ou D, desde que a função de ligação do peptídeo seja mantida. Peptídeos podem ser cíclicos, tendo uma ligação intramolecular entre dois aminoácidos não-adjacentes dentro do peptídeo, por exemplo, estrutura principal para estrutura principal, cadeia lateral para estrutura principal e cadeia lateral para ciclização de cadeia lateral. Os peptídeos cíclicos podem ser preparados por métodos bem-conhecidos na técnica. Vide, por exemplo, a Patente U.S. No. 6.013.625.

Todas as sequências de peptídeos são escritas de acordo com a convenção geralmente aceita, dessa maneira o resíduo de aminoácido do terminal alfa-N está à esquerda do resíduo de aminoácido de terminal alfa-C que está à direita. Como usado aqui a seguir, o termo "terminação N" refere-se ao grupo alfa amino livre de um aminoácido em um peptídeo, e o termo "terminação C" refere-se a uma terminação de ácido α -carboxílico livre de um aminoácido em um peptídeo. Um peptídeo que é N-terminado com um grupo refere-se a um peptídeo portando um grupo no nitrogênio alfa amino do resíduo de aminoácido de terminal N. Um aminoácido que é N-terminado com um grupo refere-se a um aminoácido portando um grupo no nitrogênio alfa amino.

"Substancialmente homólogo" significa pelo menos cerca de 75% (preferivelmente pelo menos cerca de 80%, e mais preferivelmente pelo menos cerca de 90% ou o mais preferivelmente pelo menos cerca de 95%, dos resíduos de aminoácidos combinando o comprimento definido das sequências de peptídeo. Sequências substancialmente homólogas incluem sequências que compartilham pelo menos 65% dos resíduos de aminoácido sobre o seu comprimento, e pelo menos 10% das sequências não-

compartilhadas sendo substituições conservadoras. Sequências que são substancialmente homólogas podem ser identificadas por comparar as sequências usando software padrão disponível em bancos de dados em sequência, tais como programas BLAST disponíveis a partir do National Cancer Center for Biotechnology Information em ncbi.nlm.nih.gov.

Em geral, "substituído" refere-se a um grupo como definido abaixo, em que uma ou mais ligações para um átomo de hidrogênio contidas aqui a seguir são substituídas por uma ligação de não-hidrogênio ou átomos de não-carbono tais como, mas não-limitados a, um átomo de halogênio tal como F, Cl, Br, e I; um átomo de oxigênio em grupos tais como grupos hidroxila, grupos alcóxi, grupos arilóxi, e grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tais como grupos tiol, grupos sulfeto de alquila e arila, grupos sulfona, grupos sulfonila, e grupos sulfóxido; um átomo de nitrogênio em grupos tais como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas, e enaminas; um átomo de silicone em grupos tais como em grupos trialkilasilila, grupos dialquilarilsilila, grupos alquiladiarilsilila e grupos triarilsilila; e outros heteroátomos em vários outros grupos. Grupos alquila substituída e também grupos cicloalquila substituída e outros também incluem grupos em que uma ou mais ligações para um(uns) átomo(s) de carbono(s) ou hidrogênio(s) é (são) substituído por uma ligação para um heteroátomo tais como oxigênio em grupos carbonóila, carboxila, e éster; nitrogênio em grupos tais como iminas, oximas, hidrazonas, e nitrilas. Como empregado aqui a seguir, um grupo que é "opcionalmente substituído" pode ser substituído ou insubstituído. Dessa maneira, por exemplo, "opcionalmente alquila substituída" refere-se a ambos os grupo alquila substituída e grupo alquila insubstituída.

A expressão "alquila insubstituída" refere-se a grupos alquila que não contêm heteroátomos. Dessa maneira, a expressão inclui grupos alquila de cadeia linear tais como metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila, decila, undecila, dodecila e similares. A expressão também inclui isômeros de cadeia ramificada de grupos alquila de cadeia linear incluindo, mas não-limitado a, os seguintes que são providos a título de exemplo:

$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, e outros. A expressão não inclui grupos cicloalquila. Dessa maneira, a expressão grupos alquila insubstituída inclui grupos alquila primária, grupos alquila secundária, e grupos alquila terciária. Grupos alquila insubstituídos podem ser ligados a um ou mais átomo(s) de carbono, átomo(s) de oxigênio, átomo(s) de nitrogênio(s), e/ou átomo(s) de enxofre em um composto original. Grupos alquila insubstituída possíveis incluem grupos alquila de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 20 átomos de carbono. Alternativamente, tais grupos alquila insubstituídos têm de 1 a 10 átomos de carbono ou são grupos alquila inferior tendo de 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Outros grupos alquila insubstituídos incluem grupos alquila de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 3 átomos de carbono e incluem metila, etila, propila, e $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

A expressão "alquila substituída" refere-se a um grupo alquila em que uma ou mais ligações para um (uns) carbono(s) ou hidrogênio(s) são substituídas por uma ligação para não-hidrogênio e não átomos de carbono tais como, mas não-limitado a, um átomo de halogênio em haletos tais como F, Cl, Br, e I; um átomo de oxigênio em grupos tais como grupos hidroxila, grupos alcóxi, grupos arilóxi, e grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tais como grupos tiol, grupos sulfeto de alquila e arila, grupos sulfona, grupos sulfonila e grupos sulfóxido; um átomo de nitrogênio em grupos tais como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas, e enaminas; um átomo de siicone em grupos tais como em grupos trialquilasilila, grupos dialquilarilsilila, grupos alquiladiarilsilila e grupos triarilsilila; e outros heteroátomos em vários outros grupos. Grupos alquila substituída também incluem grupos em que uma ou mais ligações para um átomo(s) de carbono(s) ou hidrogênio(s) são substituídas por uma ligação para um heteroátomo tal como oxigênio em carbonóila,

carboxila, e grupos éster; nitrogênio em grupos tais como iminas, oximas, hidrazonas, e nitrilas. Grupos alquila substituídos incluem, entre outros, grupos alquila em que uma ou mais ligações para um átomo de carbono ou hidrogênio é/são substituída(s) por uma ou mais ligações para átomos de flúor. Um exemplo de um grupo alquila substituído é o grupo trifluorometila e outros grupos alquila que contêm o grupo trifluorometila. Outros grupos alquila incluem aqueles em que uma ou mais ligações de um átomo de carbono ou hidrogênio é(são) substituída(s) por uma ligação para um átomo de oxigênio de tal maneira que o grupo alquila substituído contém um grupo hidroxila, alcóxi, arilóxi ou grupo heterociclilóxi. Ainda outros grupos alquila incluem grupos alquila que têm uma amina, alquilamina, dialquilamina, arilamina, (alquila)(aril)amina, diarilamina, heterociclilamina, (alquil)(heterociclil)amina, (aril)(heterociclil)amina, ou grupo dieterociclilamina.

A expressão "alquilenos insubstituídos" refere-se a um grupo alquila divalente insubstituído como definido acima. Dessa maneira metileno, etileno, e propileno são, cada um, exemplos de alquilenos insubstituídos. A expressão "alquilenos substituídos" refere-se a um grupo alquila divalente substituído como definido acima. Grupos alquilenos inferiores substituídos ou insubstituídos têm de 1 a cerca de 6 carbonos.

A expressão "cicloalquila insubstituída" refere-se a grupos alquila cíclicos tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, e ciclo-octila, e tais anéis substituídos com grupos alquila de cadeia linear e ramificada como definido acima. A expressão também inclui grupos alquila policíclicos tais como, mas não limitado a, adamantila norbornila, e biciclo[2.2.2]octila e similares, como também tais anéis substituídos com grupos alquila de cadeia linear e ramificada como definido acima. Dessa maneira, a expressão incluiria grupos metilciclohexila entre outros. A expressão não inclui grupos alquila cíclicos contendo heteroátomos. Grupos cicloalquila insubstituídos podem ser ligados a um ou mais átomo(s) de carbono, átomo(s) de oxigênio, átomo(s) de nitrogênio, e/ou átomo(s) de enxofre no composto original. Em algumas modalidades grupos cicloalquila insubstituídos têm de 3 a 20 átomos de carbono. Em outras modalidades, tais grupos alquila in-

substituídos têm e 3 a 8 átomos de carbono enquanto em outros, tais grupos têm de 3 a 7 átomos de carbono.

5 A expressão "cicloalquila substituída" tem o mesmo significado com respeito a grupos cicloalquila insubstituída. Dessa maneira, a expressão inclui, mas não é limitada a grupos oxocicloexila, clorocicloexila, hidroxiciclo-
pentila, e clorometilcicloexila.

10 A expressão "arila insubstituída" refere-se a grupos arila que não contêm heteroátomos. Dessa maneira a expressão inclui, mas não é limitada a, grupos tais como fenila, bifenila, antracênica, e naftenila, a título de exem-
plos. Embora a expressão "arila insubstituída" inclua grupos contendo anéis condensados tais como naftaleno, eles não incluem grupos arila que têm outros grupos tais como grupos alquila ou halo, ligados a um dos membros do anel, como grupos arila tais como tolila são considerados aqui a seguir como sendo grupos arila substituída como descrito abaixo. Tipicamente,
15 uma arila insubstituída pode ser uma arila inferior, tendo de 6 a cerca de 10 átomos de carbono. Um grupo arila insubstituído é fenila. Grupos arila insubstituídos podem ser ligados a um ou mais átomo(s) de carbono, átomo(s) de oxigênio, átomo(s) de nitrogênio, e/ou átomo(s) de enxofre no composto original, entretanto.

20 A expressão "grupo arila substituída" tem o mesmo significado com respeito aos grupos arila insubstituída que os grupos alquila substituída têm com respeito aos grupos alquila insubstituída. Entretanto, um grupo arila substituída também inclui grupos arila em que um dos carbonos aromáticos é ligado a um dos átomos de não-carbono ou não-hidrogênio descritos aci-
25 ma, e também inclui grupos arila em que um ou mais carbonos aromáticos do grupo arila é ligado a um grupo alquila, alquenila, ou alquinila substituída e/ou insubstituída como definido aqui a seguir. Isso inclui arranjos de ligação em que dois átomos de carbono de um grupo arila são ligados a dois átomos de um grupo alquila, alquenila, ou alquinila para definir um sistema de anel
30 fundido (por exemplo, di-hidronaftila ou tetra-hidronaftila). Dessa maneira, a expressão "arila substituída" inclui, mas não é limitada a tolila e hidroxifenila entre outras.

A expressão "alquenila insubstituída" refere-se a cadeia linear e ramificada e grupos cíclicos tais como aqueles descritos com respeito a grupos alquila insubstituída como definido acima, exceto que pelo menos uma ligação dupla existe entre dois átomos de carbono. Os exemplos incluem, mas não são limitados a vinila, $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, ciclohexenila, ciclopentenila, cicloexadienila, butadienila, pentadienila, e hexadienila entre outros. Grupos alquenila inferior insubstituída têm de 1 a cerca de 6 carbonos.

A expressão "alquenila substituída" tem o mesmo significado com respeito aos grupos alquenila insubstituída que os dos grupos alquila substituída têm com respeito a grupos alquila insubstituída. Um grupo alquenila substituída inclui grupos alquenila em que um átomo de não-carbono ou não-hidrogênio é ligado um carbono de ligação dupla de carbono a outro carbono, e aqueles em que um átomo de não-carbono ou não-hidrogênio é ligado a um carbono não envolvido em uma ligação dupla para outro carbono. Por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OCH}_3$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ são ambos alquenas substituídas. Oxoalquenas em que a grupo CH_2 é substituído por uma carbonóila, tais como $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, são também alquenas substituídas.

A expressão "alquinileno insubstituído" refere-se a um grupo alquinileno divalente insubstituído como definido acima. Por exemplo, $-\text{CH}=\text{CH}-$ é um alquinileno exemplar insubstituído. A expressão "alquinileno substituído" refere-se a um grupo alquinileno divalente substituído como definido acima.

A expressão "alquinila insubstituída" refere-se a grupos de cadeia linear e ramificada tais como aqueles descritos com respeito aos grupos alquila insubstituída como definido acima, exceto que pelo menos uma ligação tripla existe entre dois átomos de carbono. Os exemplos incluem, mas não são limitados a, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, e $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ entre outros. Grupos alquinila inferior insubstituída têm de 1 a cerca de 6 carbonos.

A expressão "alquinila substituída" tem o mesmo significado com respeito aos grupos alquinila insubstituída que os grupos alquila substituída têm com respeito aos grupos alquila insubstituída. Um grupo alquinila substi-

tuída inclui grupos alquinila em que um átomo de não-carbono ou não-hidrogênio é ligado a um carbono de ligação tripla a outro carbono, e aqueles em que um átomo de não-carbono ou não-hidrogênio é ligado a um carbono não envolvido em uma ligação tripla a outro carbono. Os exemplos incluem, mas não são limitados a, oxoalquinilas em que um grupo CH_2 é substituído por uma carbonóila, tal como $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_3$ e $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}\equiv\text{CH}$.

A expressão "alquinileno insubstituído" refere-se a um grupo alquinila divalente insubstituído como definido acima. Um $-\text{C}\equiv\text{C}-$ é um exemplo de um alquinileno insubstituído. A expressão "alquinileno substituído" refere-se a um grupo alquinila divalente substituído como definido acima.

A expressão "aralquila insubstituída" refere-se a grupos alquila insubstituída como definido acima em que a ligação de hidrogênio ou carbono do grupo alquila insubstituída é substituído com uma ligação para um grupo arila como definido acima. Por exemplo, metil ($-\text{CH}_3$) é um grupo alquila insubstituída. Se um átomo de hidrogênio do grupo metila é substituído por uma ligação para um grupo fenila, tal como se o carbono de metila fosse ligado a um carbono de benzeno, depois o composto é um grupo alquila insubstituída (isto é, um grupo benzila). Dessa maneira, a expressão inclui, mas não é limitada a, grupos tais como benzila, difenilmetila, e 1-feniletil ($-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_3)$).

A expressão "aralquila substituída" tem o mesmo significado com respeito aos grupos alquila insubstituída que grupos arila substituída tem com respeito aos grupos arila insubstituída. Entretanto, aralquilas substituídas também incluem grupos em que uma ligação de carbono ou hidrogênio da parte alquila do grupo é substituído por uma ligação de um átomo de não-carbono ou um não-hidrogênio. Os exemplos de grupos aralquila substituída incluem, mas não são limitados a, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)$, e $-\text{CH}_2(2\text{-metilfenila})$.

A expressão "aralquenila insubstituída" refere-se a grupos alquenila insubstituída como definido acima em que uma ligação de hidrogênio ou carbono do grupo alquinila insubstituída é substituída com uma ligação

para um grupo arila como definido acima. Por exemplo, vinila é um grupo alquenila insubstituída. Se um átomo de hidrogênio do grupo vinila é substituído por uma ligação para um grupo fenila, tais como se um carbono da vinila fosse ligado a um carbono de benzeno, depois o composto é um grupo aralquenila insubstituída (isto é, um grupo estirila). Dessa maneira, a expressão inclui, mas não é limitada a, grupos tais como estirila, difenilvinila, e 1-feniletênica ($-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_2)$).

A expressão "aralquenila substituída" tem o mesmo significado com respeito aos grupos aralquenila insubstituída que os grupos arila insubstituída. Um grupo aralquenila substituída também inclui grupos em que uma ligação de carbono ou hidrogênio da parte de alquenila do grupo é substituída por uma ligação de um átomo não carbono ou um não-hidrogênio. Exemplos de grupos alquenila substituída incluem, mas não são limitados a, $-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})(\text{C}_6\text{H}_5)$, e $-\text{CH}=\text{CH}(2\text{-metilfenila})$.

A expressão "aralquinila insubstituída" refere-se aos grupos alquinila insubstituída como definido acima, em que uma ligação de hidrogênio ou carbono do grupo alquinila insubstituída é substituída com uma ligação para um grupo arila como definido acima. Por exemplo, acetileno é um grupo alquinila insubstituída. Se um átomo de hidrogênio do grupo acetileno é substituído por uma ligação para um grupo fenila, tal como se um carbono do acetileno fosse ligado a um carbono de benzeno, depois o composto é um grupo aralquinila insubstituída. Dessa maneira, a expressão inclui, mas não é limitada a, grupos tais como $-\text{C}\equiv\text{C}\text{-fenila}$ e $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}\text{-fenila}$.

A expressão "aralquinila substituída" tem o mesmo significado com respeito aos grupos aralquinila insubstituída que os grupos arila substituída têm com respeito aos grupos arila insubstituída. Entretanto, um grupo aralquinila substituída também inclui grupos em que uma ligação de carbono ou hidrogênio, da parte alquinila do grupo, é substituída por uma ligação para um átomo de não-carbono ou um não-hidrogênio. Exemplos de grupos aralquinila substituída incluem, mas não são limitados a, $-\text{C}\equiv\text{C}\text{-C}(\text{Br})(\text{C}_6\text{H}_5)$ e $-\text{C}\equiv\text{C}(2\text{-metilfenila})$.

A expressão "heteroalquila insubstituída" refere-se aos grupos

alquila insubstituída como definido acima em que a cadeia de carbono é interrompida por um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O, e S. Heteroalquilas insubstituídas contendo N podem ter NH ou N (alquila insubstituída) na cadeia de carbono. Por exemplo, heteroalquilas insubstituídas incluem alcóxi, alcoxialquila, alcoxialcóxi, tioéter, alquilaminoalquila, aminoalquilóxi, e outros tais grupos. Tipicamente, grupos heteroalquila insubstituída contêm 1 a 5 heteroátomos, e particularmente 1 a 3 heteroátomos. Em algumas modalidades heteroalquilas insubstituídas incluem, por exemplo, grupos alcoxialcoxialcóxi grupos tais como etiloxietiloxietilóxi.

10 A expressão "heteroalquila substituída" tem o mesmo significado com respeito aos grupos heteroalquila insubstituída que os grupos alquila substituída têm com respeito aos grupos alquila insubstituída.

A expressão "heteroalquilenos insubstituído" refere-se a um grupo heteroalquila insubstituída divalente como definido acima. Por exemplo, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$ e $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2-$ são ambos heteroalquilenos insubstituídos exemplares. A expressão "heteroalquilenos substituído" refere-se a um grupo alquila substituída divalente como definido acima.

20 A expressão "heteroalquenila insubstituída" refere-se aos grupos alceno insubstituído como definido acima, em que a cadeia de carbono é interrompida por um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O, e S. Heteroalquenilas insubstituídas contendo N podem ter NH ou N (alquila ou alqueno insubstituídos) na cadeia de carbono. A expressão "heteroalquenila substituída" tem o mesmo significado com respeito aos grupos heteroalquenila insubstituída que os grupos heteroalquila substituída têm com respeito aos grupos heteroalquila insubstituída.

25 A expressão "heteroalquenileno insubstituído" refere-se a um grupo heteroalquenila insubstituída divalente como definido acima. Dessa maneira $-\text{CH}_2\text{-O-CH=CH-}$ é um exemplo de um heteroalquenileno insubstituído. A expressão "heteroalquenileno substituído" refere-se a um grupo heteroalquenila substituída divalente como definido acima.

30 A expressão "heteroalquinila insubstituída" refere-se aos grupos alquinila insubstituída como definido acima, em que a cadeia de carbono é

interrompida por um ou mais heteroátomos escolhidos de N, O, e S. Heteroalquinilas insubstituídas contendo N podem ter NH ou N (alquila, alceno, ou alquina insubstituídas) na cadeia de carbono. A expressão "heteroalquinila substituída" tem o mesmo significado com respeito aos grupos heteroalquinila insubstituída que os heterogrupos alquila substituída têm com respeito aos grupos heteroalquila insubstituída.

A expressão "heteroalquinileno insubstituído" refere-se a um grupo heteroalquinila insubstituída divalente como definido acima. Dessa maneira, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-$ é um exemplo de um heteroalquinileno insubstituída. A expressão "heteroalquinilaeno substituído" refere-se a um grupo heteroalquinila substituída divalente como definido acima.

A expressão "heterociclila insubstituída" refere-se a ambos os compostos, de anel aromático e não aromático, incluindo compostos de anel monocíclico, bicíclico, e policíclico tais como, mas não-limitados a, quinuclidila, contendo 3 ou mais membros de anel dos quais um ou mais é um heteroátomo tal como, mas não-limitado a, N, O, e S. Embora a expressão "heterociclila insubstituída" inclua anéis heterocíclicos condensados tais como benzimidazolila, ela não inclui grupos heterociclila que têm outros grupos tais como grupos alquila ou halo, ligados a um dos membros do anel como compostos tais como 2-metilbenzimidazolila são grupos heterociclila substituídos. Exemplos de grupos heterociclila incluem, mas não são limitados a: anéis insaturados de 3 a 8 elementos contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio tais como, mas não-limitados pirrolila, pirrolinila, imidazolila, pirazolila, piridila, di-hidropiridila, pirimidila, pirazinila, piridazinila, triazolila (por exemplo, 4H-1,2,4-triazolila, 1H-1,2,3-triazolila, 2H-1,2,3-triazolila etc.), tetrazolila, (por exemplo, 1H-tetrazolila, 2H tetrazolila, etc.); anéis de 3 a 8 elementos saturados contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio tais como, mas não-limitados a, pirrolidinila, imidazolidinila, piperidinila, piperazinila; grupos heterocíclico insaturados condensados contendo de 1 a 4 átomos de nitrogênio tais como, mas não-limitados a, indolila, isoindolila, indolinila, indolizinila, benzimidazolila, quinolila, isoquinolila, indazolila, benzotriazolila; 3 a 8 elementos de anel insaturados contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio

tais como, mas não-limitado a, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila (por exemplo, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, etc.); 3 a 8 elementos de anel saturado contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio tal como, mas não-limitados a, morfolinila; grupos heterocíclico insaturados condensados contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio, por exemplo, benzoxazolila, benzoxadiazolila, benzoxazinila (por exemplo, 2H-1,4-benzoxazinila, etc.); 3 a 8 elementos de anel insaturados contendo 1 a 3 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio tais como, mas não-limitado a, tiazolilla, isotiazolilla, tiadiazolilla (por exemplo, 1,2,3-tiadiazolilla, 1,2,4-tiadiazolilla, 1,3,4-tiadiazolilla, 1,2,5-tiadiazolilla, etc.); anéis de 3 a 8 elementos saturados contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio tal como, mas não-limitado a, tiazolodinila; anéis de 3 a 8 elementos saturados e insaturados contendo 1 a 2 átomos de enxofre tais como, mas não-limitado a, tienila, di-hidroditinila, di-hidroditionila, tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrotiopirano; anéis heterocíclicos insaturados condensados contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio tais como, mas não-limitado a, benzotiazolilla, benzotiadiazolilla, benzotiazinila (por exemplo, 2H-1,4-benzotiazinila, etc.), di-hidrobenzotiazinila (por exemplo, 2H-3,4-di-hidrobenzotiazinila, etc.), anéis de 3 a 8 elementos insaturados contendo átomos de oxigênio tal como, mas não-limitado a furila; anéis heterocíclicos insaturados condensados contendo 1 a 2 átomos de oxigênio tal como benzodioxolila (por exemplo, 1,3-benzodioxoila, etc.); anéis insaturados de 3 a 8 elementos contendo um átomo de oxigênio e 1 a 2 átomos de enxofre tal como, mas não-limitado a, di-hidrooxatiinila; anéis de 3 a 8 elementos saturados contendo 1 a 3 átomos de oxigênio e 1 a 2 átomos de enxofre tal como 1,4-oxatiano; anéis insaturados condensados contendo 1 a 2 átomos de enxofre tais como benzotienila, benzoditiinila; e anéis heterocíclicos insaturados condensados contendo um átomo de oxigênio e 1 a 3 átomos de oxigênio tal como benzoxatiinila. O grupo heterociclila também inclui aqueles descritos acima em que um ou mais átomos no anel é de ligação dupla para um ou dois átomos de oxigênio (sulfóxidos e sulfonas). Por exemplo, grupos heterociclila incluem tetra-hidrotiofeno, óxido de tetra-

hidrotiofeno, e 1,1-dióxido de tetra-hidrotiofeno. Em algumas modalidades os grupos heterociclila contêm 5 ou 6 elementos de anel. Em outras modalidades os grupos heterociclila incluem morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiomorfolina, tiomorfolina em que o átomo S da tiomorfolina é ligado a um ou mais átomos de O, pirrol, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, oxazol, quinuclidina, tiazol, isoxazol, furano, e tetra-hidrofurano.

A expressão "heterociclila substituída" refere-se a um grupo heterociclila insubstituída como definido acima em que um dos elementos de anel é ligado a um não átomo de hidrogênio, tal como descrito acima com respeito aos grupos alquila substituída e grupos arila substituída. Os exemplos incluem, mas não são limitados a, 2-metilbenzimidazolila, 5-metilbenzimidazolila, 5-clorobenzotiazolila, 1-metil piperazinila, e 2-cloropiridila.

A expressão "heteroarila insubstituída" refere-se a grupos heterociclila aromática insubstituída como definido acima. Dessa maneira, grupos heteroarila insubstituída incluem mas não são limitados a furila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, piridinila, benzimidazolila, e benzotiazolila. A expressão "heteroarila substituída" refere-se aos grupos heterociclila aromática substituída como definido acima.

A expressão "heterociclilalquila insubstituída" refere-se aos grupos alquila insubstituída como definido acima, em que uma ligação de hidrogênio ou carbono do grupo alquila insubstituída é substituída com uma ligação a um grupo heterociclila como definido acima. Por exemplo, metila (-CH_3) é um grupo alquila insubstituída. Se um átomo de hidrogênio do grupo metila é substituído por uma ligação para um grupo heterociclila, tal como se o carbono de metila fosse ligado ao carbono 2 de piridina (um dos carbonos ligados ao N da piridina) ou os carbonos 3 ou 4 da piridina, então o composto é um grupo heterociclilalquila insubstituída.

A expressão "heterociclilalquila substituída" tem o mesmo significado com respeito aos grupos heterociclilalquila insubstituída que os grupos aralquila substituída têm com respeito aos grupos aralquila insubstituída.

Um grupo heterociclilalquila substituída também inclui grupos em que um não átomo de hidrogênio é ligado a um heteroátomo no grupo heterociclila do grupo heterociclilalquila tal como, mas não-limitado a, um átomo de nitrogênio no anel de piperidina de um grupo piperidinilalquila.

5 A expressão "heterociclilalquila insubstituída" refere-se aos grupos alquenila insubstituída como definido acima, em que uma ligação de hidrogênio ou carbono do grupo alquenila insubstituída é substituída com uma ligação para um grupo heterociclila como definido acima. Por exemplo, vinila é um grupo alquenila insubstituída. Se um átomo de hidrogênio do grupo
10 vinila é substituído por uma ligação para um grupo heterociclila, tal como se o carbono da vinila é ligado ao carbono 2 de piridina ou aos carbonos 3 ou 4 de piridina, então o composto é um grupo heterociclilalquenila insubstituída.

 A expressão "heterociclilalquenila substituída" tem o mesmo significado com respeito a grupos heterociclilalquenila insubstituída que os grupos
15 aralquenila substituída têm com respeito aos grupos aralquenila insubstituída. Entretanto, um grupo heterociclilalquenila substituída também inclui grupos em que um não átomo de hidrogênio é ligado a um heteroátomo no grupo heterociclila do grupo heterociclilalquenila tal como, mas não-limitado a, um átomo de nitrogênio no anel de piperidina de um grupo piperidinilal-
20 quenila.

 A expressão "heterociclilalquinila insubstituída" refere-se aos grupos alquinila insubstituída como definido acima em que uma ligação de hidrogênio ou carbono do grupo alquinila insubstituída é substituída com uma ligação para um grupo heterociclila como definido acima. Por exemplo,
25 acetileno é um grupo alquinila insubstituída. Se um átomo de hidrogênio do grupo de acetileno é substituído por uma ligação para um grupo heterociclila, tal como se o carbono do acetileno é ligado ao carbono 2 de piridina ou os carbonos 3 ou 4 de piridina, então o composto é um grupo heterociclilalquinila insubstituída.

30 A expressão "heterociclilalquinila substituída" tem o mesmo significado com respeito aos grupos heterociclilalquinila insubstituída que os grupos aralquinila substituída tem com respeito aos grupos aralquinila in-

substituída. Um grupo heterociclilalquinila substituída também inclui grupos em que um não átomo de hidrogênio é ligado a um heteroátomo no grupo heterociclila do grupo heterociclilalquinila tal como, mas não-limitado a, um átomo de nitrogênio no anel de piperidina de um grupo piperidinilalquinila.

5 A expressão "alcóxi insubstituído" refere-se a um grupo hidroxila (-OH) em que a ligação para o átomo de hidrogênio é substituída por uma ligação para um átomo de carbono de um grupo alquila insubstituída de outra maneira como definido acima.

10 A expressão "alcóxi substituída" refere-se a um grupo hidroxila (-OH) em que a ligação para o átomo de hidrogênio é substituída por uma ligação para um átomo de carbono de um grupo alquila de outra maneira substituída como definido acima.

Um "sal farmacologicamente aceitável" inclui um sal com uma base inorgânica, base orgânica, ácido inorgânico, ácido orgânico, ou amino-ácido básico ou ácido. Sais de bases inorgânicas incluem, por exemplo, metais de álcali tais como sódio ou potássio; metais alcalinos terrosos tais como cálcio e magnésio ou alumínio; e amônia. Sais de bases orgânicas incluem, por exemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, e trietanolamina. Sais de ácidos inorgânicos incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bórico, ácido nítrico, ácido enxofreico, e ácido fosfórico. Sais de ácidos orgânicos incluem por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, e ácido p-toluenossulfônico. Sais de aminoácidos básicos incluem, por exemplo, arginina, lisina e ornitina. Aminoácidos ácidos incluem, por exemplo, ácido aspártico e ácido glutâmico.

"Tautômeros" refere-se a formas isoméricas de um composto que estão em equilíbrio umas com as outras. As concentrações das formas isoméricas dependerão do ambiente em que o composto é encontrado e pode ser diferente dependendo de, por exemplo, o composto ser um sólido ou estar em solução orgânica ou aquosa. Por exemplo, em solução aquosa, as

cetonas estão tipicamente em equilíbrio com suas formas de enol. Dessa maneira, cetonas e seus enóis são referidos como tautômeros uns dos outros. Como prontamente compreendido pela pessoa versada na técnica, uma ampla variedade de grupos funcionais e outras estruturas podem exibir tautomerismo, e todos os tautômeros de compostos de Fórmulas I, II, e III estão dentro do escopo da presente invenção.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser solvatados, especialmente hidratados. A hidratação pode ocorrer durante a fabricação dos compostos ou composições compreendendo os compostos, ou a hidratação pode ocorrer no decorrer do tempo devido à natureza higroscópica dos compostos.

Certas modalidades são derivadas referidas como profármacos. A expressão "profármaco" denota um derivado de um fármaco farmacologicamente ou terapeuticamente ativo, por exemplo, ésteres e amidas, em que o derivado tem uma característica intensificada tal como, por exemplo, distribuição e valor terapêutico intensificados quando comparados ao fármaco e podem ser transformados no fármaco através de processo químico ou enzimático. Vide, por exemplo, R.E. Notari, *Methods Enzymol.* 112:309-323 (1985); N. Bodor, *Drugs of the Future* 6:165-182 (1981); H. Bundgaard, Chapter 1 in *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard, ed.), Elsevier, New York (1985); e A. G. Gilman *et al.*, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed., McGraw-Hill (1990). Dessa maneira, o profármaco pode ser designado para alterar a estabilidade metabólica ou as características de transporte de um fármaco, mascarar os efeitos colaterais ou a toxicidade de um fármaco, melhorar o sabor de um fármaco, ou alterar outras características ou propriedades de um fármaco.

Compostos da presente invenção incluem isômeros ópticos enriquecidos ou transformados em qualquer ou todos os átomos assimétricos como estão evidentes a partir das ilustrações. Ambas as misturas, racêmicas e diastereoméricas, como também isômeros ópticos individuais podem ser isolados ou sintetizados de maneira a ser substancialmente livres de seus parceiros enantioméricos ou diastereoméricos. Todos tais estereoisômeros

estão dentro do escopo da invenção.

O termo "grupo de proteção de carbóxi" como usado aqui a seguir refere-se a um grupo éster de proteção de ácido carboxílico empregado para bloquear ou proteger a funcionalidade do ácido carboxílico enquanto as reações que envolvem outros sítios funcionais do composto são realizadas. Grupos de proteção de carbóxi são descritos em, por exemplo, Greene, *Protective Grupos in Organic Synthesis*, pp. 152-186, John Wiley & Sons, New York (1981), que estão, pelo presente, incorporados aqui a seguir por referência. Além disso, um grupo de proteção carbóxi pode ser usado como um profármaco, por meio do qual o grupo de proteção carbóxi pode ser prontamente clivado *in vivo*, por exemplo, por hidrólise enzimática para liberar o original biologicamente ativo. T. Higuchi e V. Stella provêm uma discussão do conceito de profármaco em "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975), o qual é pelo presente incorporado aqui a seguir por referência. Tais grupos de proteção carbóxi são bem-conhecidos daqueles versados na técnica, tendo sido amplamente usados nos grupos de proteção carboxila, nos campos de penicilina e cefalosporina, como descrito nas Patentes U.S. Nos. 3.840.556 e 3.719.667, S. Kukolja, J. Am. Chem. Soc. 93:6267-6269 (1971), e G.E. Gutowski, Tetrahedron Lett. 21:1779-1782 (1970), cujas descrições são pelo presente incorporadas aqui a seguir por referência. Exemplos de ésteres úteis como profármacos para compostos contendo grupos carboxila podem ser encontrados, por exemplo, em pp. 14-21 em *Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application* (E.B. Roche, ed.), Pergamon Press, New York (1987), que são pelo presente incorporados aqui a seguir por referência. Grupos de proteção carbóxi representativos são C₁ a C₈ alquila (por exemplo, metila, etila ou butila terciária, e similares); haloalquila; alquenila; cicloalquila e derivados substituídos dos mesmos tais como cicloexila, ciclo-pentila e similares; cicloalquilalquila e derivados substituídos dos mesmos tais como cicloexilmetila, ciclopentilmetila e similares; arilalquila, por exemplo, fenetila ou benzila e derivados substituídos dos mesmos tais como grupos alcóxibenzila ou nitrobenzila e similares; arilalquenila, por exemplo, feni-

letenila e similares; arila e derivados substituídos das mesmas, por exemplo, 5-indanila e similares; dialquilaminoalquila (por exemplo, dimetilaminoetila e similares); grupos alcanoiloxialquila tais como acetoximetila, butiriloximetila, valeritoximetila, isobutiriloximetila, isovaleriloximetila, 1-(propionilóxi)-1-etila, 1-(pivaloiloxil)-1-etila, 1-metil-1-(propionilóxi)-1-etila, pivaloiloximetila, propioniloximetila e similares; grupos cicloalcanoiloxialquila tais como ciclopropilcarbonoiloximetila, ciclobutilcarbonoiloximetila, ciclopentilcarbonoiloximetila, cicloexilacarbonoiloximetila e similares; aroiloxialquila, tais como benzoiloximetila, benzoiloxietila e similares; arilalquilacarbonoiloxialquila, tais como benzilcarbonoiloximetil, 2-benzilcarbonoiloxietila e similares; alcóxicarbonoilalquila, tais como metóxicarbonoilmetila, cicloexilóxicarbonoilmetila, 1-metóxicarbonoil-1-etila, e similares; alcóxicarbonoiloxialquila, tais como metóxicarbonoiloximetila, t-butilóxicarbonoiloximetila, 1-etóxicarbonoilóxi-1-etila, 1-cicloexilóxicarbonoilóxi-1-etila e similares; alcóxicarbonilaminoalquila, tais como t-butilóxicarbonilaminometila e similares; alquilaminocarbonilaminoalquila, tais como metilaminocarbonilaminometila e similares; alcanilaminoalquila, tais como acetilaminometila e similares; heterocíclicocarboniloxialquila, tais como 4-metilpiperazinilcarboniloximetil e similares; dialquilaminocarbonilalquila, tais como dimetilaminocarbonilmetila, dietilaminocarbonilmetila e similares; (5-(alquila)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)alquila, tais como (5-t-butil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil e similares; e (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)alquila, tais como (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metila e similares.

O termo "grupo de proteção N" ou "N-protegido" como usado aqui a seguir refere-se àqueles grupos destinados a proteger a terminação N de um aminoácido ou peptídeo, ou para proteger um grupo amino contra reações indesejáveis durante os procedimentos sintéticos. Os grupos de proteção N comumente usados são descritos em, por exemplo, Greene, *Protective Grupos in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York (1981), que são dessa maneira incorporados por referência. Por exemplo, os grupos de proteção N podem compreender grupos acila grupos tais como formila, acetila, propionila, pivaloila, t-butilacetila, 2-cloroacetila, 2-bromoacetila, trifluoroacetila, tricloroacetila, ftalila, o-nitrofenoxiacetila, a-clorobutirila, benzoíla, 4-

clorobenzoíla, 4-bromobenzoíla, 4-nitrobenzoíla, e similares; grupos sulfonila
 tais como benzenossulfonila, p-toluenossulfonila e similares; grupos de for-
 mação de carbamato tais como benziloxicarbonoíla, p-
 5 clorobenziloxicarbonoíla, p-metoxibenziloxicarbonoíla, p-
 nitrobenziloxicarbonoíla, 2-nitrobenziloxicarbonoíla, p-
 bromobenziloxicarbonoíla, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonoíla, 3,5-
 dimetoxibenziloxicarbonoíla, 2,4-dimetoxibenziloxicarbonoíla, 4-
 metoxibenziloxicarbonoíla, 2-nitro-4,5-dimetoxibenziloxicarbonoíla, 3,4,5-
 trimetoxibenziloxicarbonoíla, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonoíla, α,α -di me-
 10 til-3,5-dimetoxibenziloxicarbonoíla, benzidriloxicarbonoíla, t-
 butiloxicarbonoíla, diisopropilmetoxicarbonoíla, isopropiloxicarbonila, etoxi-
 carbonila, metoxicarbonila, aliloxicarbonila, 2,2,2,-tricloroetoxicarbonila, fe-
 noxicarbonila, 4-nitrofenoxicarbonila, fluorenil-9-metoxicarbonila, ciclopenti-
 loxicarbonila, adamantiloxicarbonila, cicloexiloxicarbonila, feniltiocarbonila e
 15 similares; grupos alquila tais como benzila, trifenilmetila, benziloximetila e
 similares; e grupos silila tais como trimetilsilila e similares. Em algumas mo-
 dalidades os grupos de proteção N são formila, acetila, benzoíla, pivaloila, t-
 butilacetila, fenilsulfonila, benzila, 9-fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc), t-
 butiloxicarbonila (Boc), e benziloxicarbonila (Cbz).

20 Como usados aqui a seguir, "halo," "halogênio" ou "haleta" refe-
 rem-se a F, Cl, Br ou I.

Como usadas aqui a seguir, as abreviaturas para quaisquer gru-
 pos protetores, aminoácidos ou outros compostos, estão, a menos que indi-
 cado de outra maneira, de acordo com seu uso comum, abreviaturas reco-
 25 nhecidas, ou a IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, Bio-
 chem. 11:942-944 (1972).

Como usado aqui a seguir, "substancialmente puro" significa su-
 ficientemente homogêneo para parecer livre de impurezas prontamente de-
 tectáveis como determinado pelos métodos de análise padrão, tais como
 30 cromatografia de camada fina (TLC), eletroforese de gel, e cromatografia
 líquida de alto desempenho (HPLC), usados por aqueles versados na técni-
 ca para acessar tal pureza, ou suficientemente puro de tal maneira que a

purificação adicional não iria detectavelmente alterar as propriedades físicas e químicas, tais como atividades enzimáticas e biológicas, da substância. Substancialmente puro inclui composições em que o agente alvo AA ou o composto alvo AA formam o principal componente da composição, tal como constituindo cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90%, ou cerca de 95% ou mais das substâncias na composição. Métodos para purificação de compostos para produzir compostos substancialmente quimicamente puros são conhecidos daqueles versados na técnica. Um composto substancialmente quimicamente puro pode, entretanto, ser uma mistura de estereoisômeros. Em tais casos, a purificação adicional pode aumentar a atividade específica do composto. Entretanto, agentes alvo AA não necessitam sempre ser providos em um estado purificado específico. Composições parcialmente purificadas terão utilidade em certas modalidades e dependendo do uso desejado. Por exemplo, métodos de purificação que podem render uma recuperação total maior do agente alvo pode produzir um grau inferior de purificação relativa.

Como usado aqui a seguir, "atividade biológica" refere-se às atividades *in vivo* de um composto, composição, ou outra mistura, ou a respostas fisiológicas que resultam mediante administração *in vivo* de um composto, composição ou outra mistura. Dessa maneira, atividade biológica abrange os efeitos terapêuticos, efeitos de diagnóstico e atividade farmacêutica de tais compostos, composições, e misturas. O termo "biologicamente ativo" ou "funcional", quando usado como um modificador da invenção do agente alvo AA contendo polipeptídeos ou composições do mesmo, refere-se a um polipeptídeo que exhibe pelo menos uma atividade que é característica de ou similar a um agente alvo AA.

Como usado aqui a seguir, "farmacocinéticos" refere-se à concentração de um composto administrado no soro ao longo do tempo. Farmacodinâmica refere-se à concentração de um composto administrado em tecidos alvo e não-alvo ao longo do tempo e os efeitos sobre o tecido alvo (por exemplo, eficácia) e o tecido não-alvo (por exemplo, toxicidade). Os melhoramentos em, por exemplo, farmacocinéticos ou farmacodinâmicos podem

ser projetados para um agente alvo ou agente biológico em particular, tal como usando ligações lábeis ou modificando a natureza química de qualquer ligante (por exemplo, mudando a solubilidade, carga, e similares).

Como empregado aqui a seguir, as expressões "uma quantidade eficaz" e "quantidade terapeuticamente eficaz" se referem a uma quantidade de um agente alvo AA, ou composto compreendendo um agente alvo AA, que é útil ou capaz de suportar uma mudança observável no nível de uma ou mais características de atividade biológica de um agente alvo AA, ou uma dose suficiente para conferir um efeito benéfico, por exemplo, uma melhoria de um sintoma de um receptor do mesmo. O nível de dose terapeuticamente eficaz específica para qualquer sujeito particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo o sintoma ou distúrbio que está sendo tratado, a gravidade do sintoma ou distúrbio, a atividade do composto específico, a via de administração, a taxa de depuração do composto, a duração do tratamento, os fármacos usados em combinação ou coincidentes com o composto, a idade, peso corporal, sexo, dieta, e a saúde em geral do sujeito, e similares, como também outros fatores bem-conhecidos na técnica e ciência médica. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser uma quantidade do composto alvo AA suficiente para produzir uma inibição mensurável de angiogênese no tecido que está sendo tratado, isto é, uma quantidade inibidora de angiogênese. A inibição de angiogênese pode ser medida *in situ* por imunistoquímica, ou por outros métodos conhecidos da pessoa versada na técnica. Várias considerações gerais levadas em consideração para determinar a "quantidade terapeuticamente eficaz" são conhecidas daqueles versados na técnica e são descritas, por exemplo, em Gilman, A.G., *et al.*, *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed., McGraw-Hill (1990); e *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990).

Em um aspecto, a presente invenção provê vários compostos alvo em que os agentes alvo AA estão covalentemente ligados a um sítio de combinação de um anticorpo.

Em outro aspecto, a presente invenção inclui métodos de alterar

5 pelo menos uma característica física ou biológica de um agente alvo AA. Os métodos incluem covalentemente ligar um agente alvo AA a um sítio de combinação de um anticorpo, quer diretamente ou através de um ligante. As características de um agente alvo AA que podem ser modificadas incluem, mas não são limitados a, afinidade, susceptibilidade de ligação à degradação (por exemplo, através de proteases), farmacocinética, farmacodinâmica, imunogenicidade, solubilidade, lipofilicidade, hidrofiliicidade, hidrofobicidade, estabilidade (mais ou menos estável, como também degradação planejada), rigidez, flexibilidade, modulação de ligação de anticorpo, e similares. Também, a potência biológica de um agente alvo AA particular pode ser aumentada pela adição da(s) função(ões) do efector provida(s) pelo anticorpo. Por exemplo, um anticorpo provê funções de efector tais como funções de efector mediadas por complemento. Sem querer estar preso a qualquer teoria, a porção de anticorpo de um composto alvo AA pode geralmente prolongar a média de vida de um agente alvo de tamanho menor *in vivo*. Dessa maneira, em um aspecto, a invenção provê um método para aumentar a média de vida de circulação eficaz de um agente alvo AA.

Em outro aspecto, a presente invenção provê métodos para modular a atividade de ligação de um anticorpo covalentemente ligando um agente alvo AA para um sítio de combinação do anticorpo. Embora não querendo estar preso a nenhuma teoria, a ligação de um anticorpo substancialmente reduzido para um antígeno pode resultar do(s) agente(s) alvo(s) AA ligado estericamente, retardando o antígeno de contatar o sítio de combinação do anticorpo. Alternativamente, pode resultar uma ligação de antígeno reduzida substancialmente, se a cadeia lateral de aminoácidos do sítio de combinação de anticorpo modificado por ligação covalente é importante para a ligação para o antígeno. Ao contrário, uma ligação de anticorpo aumentada substancialmente anticorpo para um antígeno pode resultar quando um(uns) agente(s) alvo AA não impede(m) estericamente o antígeno de contatar o sítio de combinação de anticorpo e/ou quando uma cadeia lateral de aminoácidos do sítio de combinação de anticorpo modificado por ligação covalente não é importante para a ligação para o antígeno.

Em outro aspecto, a presente invenção inclui métodos de modificação do sítio de combinação de um anticorpo para gerar especificidade de ligação para Ang-2. Tais métodos incluem ligar covalentemente uma cadeia lateral reativa de aminoácidos em um sítio de combinação do anticorpo para uma porção química em um ligante de um agente alvo AA composto ligante, como descrito aqui a seguir em que um agente alvo AA é baseado em um peptídeo de ligação de Ang-2. A porção química do ligante é suficientemente distanciada do agente alvo AA de tal maneira que um agente alvo AA pode ligar seu cognato quando um agente alvo AA-composto de ligante é covalentemente ligado a um sítio de combinação de anticorpo. Tipicamente, o anticorpo não será considerado específico para a molécula alvejada. Em certas modalidades, um anticorpo anterior a ligação covalente deverá ter uma afinidade a Ang-2 de menos do que cerca de 1×10^{-5} mols/litro. Entretanto, depois do anticorpo estar covalentemente ligado ao agente alvo AA composto de ligante, o anticorpo modificado preferivelmente tem uma afinidade com a molécula alvo de pelo menos cerca de 1×10^{-6} mols/litro, alternativamente, pelo menos cerca de 1×10^{-7} mols/litro, alternativamente, pelo menos 1×10^{-8} mols/litro, alternativamente pelo menos 1×10^{-9} mols/litro, ou alternativamente, pelo menos cerca de 1×10^{-10} mols/litro.

20 Agentes alvo AA

Um agente alvo AA é um peptídeo selecionado do grupo que consiste em:

- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:29)
 R¹-QNY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:28)
 25 R¹-Q(AcK)Y QPL DEK D(AcK)T LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:30)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEK DET LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:33)
 R¹-Q(AcK)Y Q(DHP)L DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:34)
 R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:35)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT IYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:36)
 30 R¹-Q(AcK)Y QPL DEI DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:37)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (HChA)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:38)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (HF)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:39)

- R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (ThA)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:40)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (Nva)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:41)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT (HL)YD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:42)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:43)
 5 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LFD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:44)
 R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DKT L(NO2F)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:45)
 R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DKT L(BPA)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:46)
 10 R¹-Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DKT L(CO2H)FD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:47)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT L(NO2F)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:48)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LFD QFM LQQ G- R² (SEQ ID NO:63)
 15 DCB-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:49)
 DFB-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:50)
 PyC-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:51)
 Amido 2-PEG-Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:52)
 20 R¹-Q(CIBnCarbamatoK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:53)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL D(Dab)T LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:54)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL D(Dap)T LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:55)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DEL DKT L(NO2F)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:91)
 25 R¹-QNY QPL DEL DKT L(BPA)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:56)
 R¹-QNY QPL DEL DKT L(CF)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:57)
 R¹-Q(Nick)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:61)
 R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT L(CF)D QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO:62) e
 R¹-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DKT LFD QFM LQQ G- R²; (SEQ ID NO: 63)
 30 em que

R¹ é CH₃, C(O)CH₃, C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃,
 C(O)CH(CH₃)CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)CH₂CH₃, C(O)C₆H₅,

C(O)CH₂CH₂(CH₂CH₂O)₁₋₅Me, diclorobenzoíla (DCB), difluorobenzoíla (DFB), carboxilato de piridinila (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo de proteção de amido, um grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato; e

R² é OH, NH₂, NH(CH₃), NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₃, NH-
 5 CH(CH₃)CH₃, NHCH₂CH₂CH₂CH₃, NHCH(CH₃)CH₂CH₃, NHC₆H₅, NH-
 CH₂CH₂OCH₃, NHOCH₃, NHOCH₂CH₃, um grupo de proteção carbóxi, um
 grupo de ácido graxo de lipídeo ou um carboidrato; e

um composto alvo AA pode ser preparado usando técnicas bem-
 conhecidas na técnica. Tipicamente, a síntese do agente alvo AA de peptidi-
 10 la é a primeira etapa, e é realizado como descrito aqui a seguir. O agente
 alvo é depois derivatizado para ligação para um componente de conexão (o
 ligante), que é depois combinado com o anticorpo. A pessoa versada na téc-
 nica vai prontamente perceber que as etapas sintéticas específicas usadas
 dependem da natureza exata dos três componentes. Dessa maneira, o a-
 15 gente alvo AA – conjugados de ligante descritos aqui a seguir podem ser
 prontamente sintetizados.

O agente alvo AA de peptídeos pode ser sintetizado através de
 muitas técnicas que são conhecidas daqueles versados na técnica. Para a
 síntese de peptídeo de fase sólida, um sumário de técnicas exemplares po-
 20 de ser encontrado em *Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides
 and Proteins* (Williams *et al.*, eds.), CRC Press, Boca Raton, FL (1997).

Tipicamente, o agente alvo AA peptídico desejado é sintetizado
 sequencialmente na fase sólida, de acordo com procedimentos bem-
 conhecidos na técnica. Vide, por exemplo, o Pedido de Patente U.S. No.
 25 2003/0045477). O ligante pode ser ligado ao peptídeo em parte ou na totali-
 dade na fase sólida, ou pode ser adicionado usando técnicas de fase de so-
 lução depois da remoção do peptídeo da resina (vide Figuras 6A e 6B). Por
 exemplo, uma porção de ligação contendo amino e ácido carboxílico de pro-
 teção N, pode ser ligada a uma resina tal como 4-hidroximetil-fenoximetil-
 30 poli(estireno-1% divinilbenzeno). O grupo de proteção N pode ser removido
 pelo ácido apropriado (por exemplo, TFA por Boc) ou base (por exemplo,
 piperidina por Fmoc), e a sequência de peptídeo desenvolvida na terminação

C normal para o modelo de terminação N (vide a Figura 6A). Alternativamente, a sequência de peptídeo pode ser sintetizada primeiro e o ligante adicionado ao último resíduo de aminoácido do terminal N (vide a Figura 6B). Ainda outro método vincula desproteger uma cadeia lateral apropriada durante a síntese e derivatização com um ligante reativo apropriado. Por exemplo, uma cadeia lateral de lisina pode ser desprotegida e reagida com um ligante tendo um éster ativo. Alternativamente, um derivado de aminoácido com uma porção de ligante apropriadamente protegida ligada à cadeia lateral (vide a Figura 6B) ou, em alguns casos, o nitrogênio alfa-amino, pode ser adicionado como parte da sequência de peptídeo crescente.

No fim da síntese de fase sólida, o agente alvo-conjugado de ligante é removido da resina e desprotegido, em sucessão ou em uma única operação. A remoção do agente alvo-conjugado de ligante e desproteção pode ser realizada em uma única operação tratando o peptídeo de ligação de resina – conjugado de ligante com um reagente de clivagem, por exemplo, ácido trifluoroacético contendo depuradores tais como tianisol, água, ou etanoditiol. Depois da desproteção e liberação do agente alvo, pode ser realizada uma derivatização adicional do peptídeo do agente alvo.

O agente alvo - conjugado de ligante totalmente desprotegido é purificado por uma sequência de etapas cromatográficas, empregando qualquer um ou todos os tipos a seguir: troca de íon em uma resina básica semanalmente na forma de acetato; cromatografia de absorção hidrofóbica em poliestireno-divinilbenzeno não-derivatizado (por exemplo, AMBERLITE XAD); cromatografia de absorção de sílica-gel; cromatografia de troca de íon em carboximetilcelulose; cromatografia de desmembramento, por exemplo, em SEPHADEX G-25, LH-20 ou distribuição contra a corrente; cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), especialmente HPLC de fase reversa em acondicionamento de coluna de octila- ou sílica de octadecilsilila de fase ligada.

30 Anticorpos

"Anticorpo" como usado aqui a seguir inclui moléculas de polipeptídeos compreendendo cadeias pesadas e/ou leves que têm atividade

imunorreativa. Anticorpos incluem imunoglobulinas que são o produto de células B e variantes das mesmas, como também o receptor de célula T (T-cR) que é o produto de células T e variantes das mesmas. Uma imunoglobulina é uma proteína compreendendo um ou mais polipeptídeos substancialmente codificados pela imunoglobulina de genes da região constante de kappa e lambda, alfa, gama, delta, epsilon e mu, como também uma grande quantidade de genes de região variável de imunoglobulina. As cadeias leves são classificadas como kappa ou lambda. As cadeias pesadas são classificadas como gama, mu, alfa, delta, ou epsilon, que por sua vez definem as classes de imunoglobulina, IgG, IgM, IgA, IgD, e IgE, respectivamente. Subclasses de cadeias pesadas são também conhecidas. Por exemplo, cadeias pesadas IgG em seres humanos podem ser qualquer uma das subclasses de IgG1, IgG2, IgG3, e IgG4.

Uma unidade estrutural de imunoglobulina é conhecida para compreender uma tetrâmera. Cada tetrâmera é composta de dois pares de cadeia de polipeptídeo idênticos, cada par tendo uma cadeia "leve" (cerca de 25 kD) e uma "pesada" (cerca de 50-70 kD). A terminação N de cada cadeia define uma região variável de cerca de 100 a 110 ou mais aminoácidos principalmente responsáveis por reconhecimento de antígeno. Os termos cadeia leve variável (V_L) e cadeia pesada variável (V_H) referem-se a essas cadeias leves e pesadas respectivamente. Os aminoácidos de um anticorpo podem ser de ocorrência natural ou não-natural.

Anticorpos que contêm dois sítios de combinação são bivalentes pelo fato de que eles têm duas complementaridades ou sítios de reconhecimento de antígeno. Um anticorpo bivalente natural típico é um IgG. Embora anticorpos vertebrados geralmente compreendam duas cadeias pesadas e duas cadeias leves, cadeia pesada somente anticorpos são também conhecidos. Vide Muyldermans *et al.*, *TRENDS em Biochem. Sci.* 26(4):230-235 (1991). Tais anticorpos são bivalentes e são formados por emparelhamento de cadeias pesadas. Os anticorpos podem também ser multivalentes, como no caso de formas diméricas de IgA e molécula de Igm pentamérica. Os anticorpos também incluem anticorpos híbridos em que as cadeias de anticor-

pos são separadamente homólogos, com cadeias de anticorpos de mamíferos referenciados. Um par de cadeias pesada e leve tem um sítio de combinação específico para um antígeno e o outro par de cadeias pesadas e leves tem um sítio de combinação específico para um antígeno diferente. Tais anticorpos são referidos como biespecíficos porque eles são capazes de ligar dois antígenos diferentes ao mesmo tempo. Os anticorpos também podem ser univalentes, tais como, por exemplo, no caso de fragmentos de Fab ou Fab'.

Os anticorpos existem como anticorpos intactos de comprimento total ou como um número de fragmentos bem caracterizados produzidos pela digestão com várias peptidases ou produtos químicos. Dessa maneira, por exemplo, a pepsina digere um anticorpo abaixo das ligações de dissulfeto na região da articulação para produzir $F(ab')_2$, um dímero de Fab que ele próprio é uma cadeia leve ligada ao V_H-CH_1 através de uma ligação de dissulfeto. $F(ab')_2$ pode ser reduzida sob condições moderadas para quebrar a ligação de dissulfeto na região da articulação, dessa maneira convertendo o dímero de $F(ab')_2$ em um monômero de Fab'. O monômero de Fab' é essencialmente um fragmento de Fab com parte da região da articulação (vide, por exemplo, *Fundamental Immunology* (W. E. Paul, ed.), Raven Press, N.Y. (1993) para uma descrição mais detalhada de outros fragmentos de anticorpo). Como outro exemplo, a digestão parcial com papaína pode render um fragmento Fab/c monovalente. Vide M.J. Glennie *et al.*, *Nature* 295:712-714 (1982). Enquanto vários fragmentos de anticorpos são definidos em termos da digestão de um anticorpo intacto, a pessoa versada na técnica perceberá que qualquer um de uma variedade de fragmentos de anticorpos pode ser sintetizado *de novo* quimicamente ou utilizando a metodologia de DNA recombinante. Dessa maneira, o termo anticorpo como usado aqui a seguir também inclui fragmentos de anticorpo produzidos pela modificação de anticorpos todos, sintetizados *de novo*, ou obtidos de metodologias de DNA recombinante. A pessoa versada na técnica reconhecerá que existem circunstâncias em que é vantajoso usar fragmentos de anticorpo em vez de anticorpos inteiros. Por exemplo, o tamanho menor dos fragmentos de anticorpo

permite rápida depuração e pode resultar em acesso melhorado a tumores sólidos.

Anticorpos recombinantes podem ser anticorpos de comprimento inteiro convencional, anticorpos híbridos, anticorpos de cadeia pesada, fragmentos de anticorpo conhecidos a partir da digestão proteolítica, fragmentos de anticorpo tais como Fv ou Fv (scFv) de cadeia única, fragmentos de domínio único tais como V_H ou V_L, diacorpos, anticorpos deletados do domínio, minicorpos, e similares. Um anticorpo de Fv é cerca de 50 kD em tamanho e compreende as regiões variáveis das cadeias leve e pesada. As cadeias leves e pesadas podem ser expressas em bactérias em que elas se juntam em um fragmento Fv. Alternativamente, as duas cadeias podem ser engenheiradas para formar uma ligação de dissulfeto de intercadeias para dar um dsFv. Uma cadeia única Fv ("scFv") é um polipeptídeo único compreendendo os domínios de sequências V_H e V_L ligados por uma sequência de ligante interveniente, de tal modo que quando o polipeptídeo dobra a estrutura terciária resultante imita a estrutura do sítio de ligação do antígeno. Vide J.S. Huston *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 85:5879-5883 (1988). Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que, dependendo do método de expressão e/ou molécula de anticorpo em particular desejada, processamento apropriado dos anticorpos recombinantes pode ser realizado para obter um anticorpo reconstituído ou remontado desejado. Vide, por exemplo, Vallejo and Rinas, Biomed Central., disponível na rede mundial URL microbialcellfactories.com/content/3/1/11.

Anticorpos de domínio único são as menores unidades de ligação funcional de anticorpos (aproximadamente 13 kD de tamanho), correspondendo à regiões variáveis das cadeias de V_H pesado ou V_L leve. Vide a Patente U.S. No. 6.696.245, WO04/058821, WO04/003019 e WO03/002609. Anticorpos de domínio único são bem expressos em bactérias, levedura e outros sistemas de expressão eucariótica inferior. Anticorpos de domínio deletado têm um domínio, tal como CH2, relativo deletado para o anticorpo de comprimento inteiro. Em muitos casos tais anticorpos de domínio deletados particularmente anticorpos deletados CH2, oferecem depuração relativa

melhorada para seus contrapartidos de comprimento inteiro. Diacorpos são formados pela associação de uma primeira proteína de fusão compreendendo dois domínios de V_H com uma segunda proteína de fusão compreendendo dois domínios de V_L . Diacorpos, como anticorpos de comprimento inteiro, são bivalentes e podem ser biespecíficos. Minicorpos são proteínas de fusão compreendendo um V_H , V_L , ou scFv ligado a CH3, diretamente ou através de uma articulação de IgG de intervenção. Vide T. Olafsen *et al.*, Protein Eng. Des. Sel. 17:315-323 (2004). Minicorpos, como anticorpos de domínio deletado, são construídos para preservar a especificidade da ligação de anticorpos de comprimento inteiro mas com depuração melhorada devido ao seu peso molecular inferior.

O receptor de célula T (TcR) é um dissulfeto ligado ao heterodímero composto de duas cadeias. As duas cadeias são geralmente ligadas ao dissulfeto justamente fora da membrana de plasma da célula T em uma extensão de aminoácidos pouco prolongada similar à região da articulação do anticorpo. Cada cadeia de TcR é composta de um domínio variável tipo anticorpo e um domínio constante. O TcR inteiro tem uma massa molecular de cerca de 95 kD, com as cadeias individuais variando em tamanho de 35 a 47 kD. Também contidas dentro do significado de TcR estão as porções do receptor, tais como, por exemplo, a região variável, que pode ser produzida como uma proteína solúvel usando métodos bem-conhecidos na técnica. Por exemplo, a Patente U.S. No. 6.080.840 e A.E. Slanetz and A.L. Bothwell, Eur. J. Immunol. 21:179-183 (1991) descrevem um receptor de célula T solúvel preparado enlaçando os domínios extracelulares de uma TcR às sequências de proteção da membrana de fosfatidilinositol glicosila (GPI) de Thy-1. A molécula é expressa na ausência de CD3 na superfície da célula, e pode ser clivada da membrana através de tratamento com fosfolipase C específica de fosfatidilinositol (PI-PLC). O TcR solúvel também pode ser preparado por acoplamento dos domínios variáveis de TcR para um domínio de cadeia pesada de anticorpo CH₂ ou CH₃, essencialmente como descrito na Patente U.S. No. 5.216.132 e em G.S. Basi *et al.*, J. Immunol. Methods 155:175-191 (1992), ou como cadeias simples de TcR solúvel, como descrito

por E.V. Shusta *et al.*, Nat. Biotechnol. 18:754-759 (2000) ou P.D. Holler *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97:5387-5392 (2000). Certas modalidades da invenção usam "anticorpos" de TcR como um anticorpo solúvel. O sítio de combinação do TcR pode ser identificado por referência às regiões de CDR e outros resíduos de estruturas usando os mesmos métodos discutidos acima para anticorpos.

O sítio de combinação refere-se à parte de uma molécula de anticorpo que participa na ligação de antígeno. O sítio de ligação de antígenos é formado pelos resíduos de aminoácido das regiões variáveis ("V") de terminal N das cadeias pesada ("H") e leve ("L"). As regiões variáveis de anticorpo compreendem três alongamentos altamente divergentes referidos como "regiões hipervariáveis" ou "regiões determinantes de complementaridade" (CDRs), que são interpostas entre alongamentos de flancos mais conservados conhecidos como "regiões da estrutura" (FRs). As três regiões hipervariáveis de uma cadeia leve (LCDR1, LCDR2, e LCDR3) e as três regiões hipervariáveis de uma cadeia pesada (HCDR1, HCDR2, e HCDR3) são dispostas em relação umas às outras em três espaços dimensionais para formar uma superfície ou bolsa de ligação de antígeno. Em anticorpos de cadeia pesada ou domínios de V_H , o sítio de ligação de antígeno é formado por três regiões hipervariáveis das cadeias pesadas. Em domínios de V_L , o sítio de ligação de antígeno é formado por três regiões hipervariáveis da cadeia leve.

A identidade dos resíduos de aminoácido em um anticorpo particular que forma um sítio de combinação pode ser determinada usando métodos bem-conhecidos na técnica. Por exemplo, CDRs de anticorpo podem ser identificadas com regiões hipervariáveis originalmene definidas por Kabat *et al.* Vide E.A. Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C. (1992). As posições das CDRs podem também ser identificadas como estruturas de loop estrutural, originalmente descritas por Chothia e outros. Vide, por exemplo, C. Chothia and A.M. Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987); C. Chothia *et al.*, Nature 342:877-883 (1989); e A. Tramontano *et al.*, J. Mol. Biol. 215:175-182

(1990). Outros métodos incluem a "definição de AbM," que é um compromisso entre Kabat e Chothia e é derivado usando o software de modelagem de anticorpo AbM de Oxford Molecular (agora Accelrys), ou a "definição de contato" de CDRs relatada em R.M. MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996). A Tabela 2 identifica CDRs baseadas de várias definições conhecidas:

Tabela 2: definições de CDR

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

As diretrizes gerais através das quais a pessoa pode identificar as CDRs em um anticorpo a partir da sequência sozinha são como a seguir:

10

LCDR1:

Início – Aproximadamente resíduo 24.

Antes o resíduo é sempre um Cys.

Depois o resíduo é sempre um Trp, tipicamente seguido por Tyr-Gln, mas também seguido por Leu-Gln, Phe-Gln, ou Tyr-Leu.

15

O comprimento é 10 a 17 resíduos.

LCDR2:

Início – 16 resíduos depois do fim de L1.

A sequência antes é geralmente Ile-Tyr, mas também pode ser Val-Tyr, Ile-Lys, ou Ile-Phe.

20

O comprimento é geralmente 7 resíduos.

LCDR3:

Início – 33 resíduos depois do fim de L2.

Antes o resíduo é um Cys.

Depois a sequência é Phe-Gly-X-Gly.

O comprimento é de 7 a 11 resíduos.

HCDR1:

5 Início – aproximadamente 26 resíduos, quatro resíduos depois de um Cys sob as definições de Chothia/AbM; Início é 5 resíduos mais tarde sob definição de Kabat.

Antes a sequência é Cys-X-X-X.

Depois o resíduo é um Trp, tipicamente seguido por Val, mas também seguido por Ile ou Ala.

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

HCDR2:

Início –15 resíduos depois do fim da definição de Kabat /AbM de CDR-H1.

15 Antes a sequência é tipicamente Leu-Glu-Trp-Ile-Gly, mas um número de variações é possível.

Depois a sequência é Lys/Arg-Leu/Ile/Val/Phe/Thr/Ala-Thr/Ser/Ile/Ala.

20 O comprimento é de 16 a 19 resíduos de acordo com a definição de Kabat; a definição de AbM exclui os 7 últimos resíduos.

HCDR3:

Início –33 resíduos depois do fim de CDR-H2 (dois resíduos depois de um Cys).

Antes a sequência é Cys-X-X (tipicamente Cys-Ala-Arg).

25 Depois a sequência é Trp-Gly-X-Gly.

O comprimento é de 3 a 25 resíduos.

30 Para identificar os resíduos de aminoácido em um anticorpo particular os quais estão fora das CDRs, contudo fazem parte do sítio de combinação por terem uma cadeia lateral que é parte do revestimento do sítio de combinação (isto é, que é disponível para a ligação através do local de combinação), podem ser determinados usando métodos bem-conhecidos na técnica, tais como modelação molecular e cristalografia de raios X. Vide, por

exemplo, L. Riechmann *et al.*, Nature 332:323-327 (1988).

Como discutido, os anticorpos que podem ser usados na preparação dos compostos alvo AA com base em anticorpo exigem uma cadeia lateral reativa no sítio de combinação do anticorpo. Uma cadeia lateral reativa pode estar presente naturalmente ou pode ser colocada em um anticorpo por mutação. O resíduo reativo do sítio de combinação de anticorpo pode estar associado ao anticorpo, tal como quando o resíduo é codificado pelo ácido nucleico presente na célula linfóide primeiro identificada para fazer o anticorpo. Alternativamente, o resíduo de aminoácido pode surgir pela mutação proposital do DNA de modo a codificar o resíduo particular (vide, por exemplo, WO 01/22922 para Meares *et al.*). O resíduo reativo pode ser um resíduo não natural surgindo, por exemplo, por incorporação biossintética usando um códon único, tRNA, e aminoacil-tRNA como discutido aqui a seguir. Em outra abordagem, o resíduo de aminoácido ou seus grupos funcionais reativos (por exemplo, um grupo amino nucleofílico ou grupo sulfidril) podem ser fixados a um resíduo de aminoácido no sítio de combinação do anticorpo. Assim, a ligação covalente com o anticorpo que ocorre "através de um resíduo de aminoácido em um sítio de combinação de um anticorpo" como usado aqui a seguir significa que a ligação pode ser diretamente a um resíduo de aminoácido de um sítio de combinação de anticorpo ou através de uma porção química que é ligada a uma cadeia lateral de um resíduo de aminoácido de um sítio de combinação de anticorpo.

Anticorpos catalíticos são uma fonte de anticorpos com sítios de combinação que compreendem uma ou mais cadeias laterais de aminoácido reativas. Tais anticorpos incluem anticorpos de aldolase, anticorpos de beta lactamase, anticorpos de esterase, anticorpos de amidase, e os similares.

Uma modalidade compreende um anticorpo de aldolase tal como o anticorpo monoclonal de camundongo mAb 38C2 ou mAb 33F12, assim como as versões adequadamente quiméricas e humanizadas de tais anticorpos. mAb 38C2 de camundongo tem uma lisina reativa perto de porém fora de HCDR3, e é o protótipo de uma nova classe de anticorpos catalíticos que foram gerados por imunização reativa e enzimas de aldolase naturais

mecanicamente mímicas. Vide C.F. Barbas 3rd *et al.*, Science 278:2085-2092 (1997)). Outros anticorpos catalíticos de aldolase que podem ser usados incluem os anticorpos produzidos pelo hibridoma 85A2, tendo o número de acesso ATCC PTA-1015; hibridoma 85C7, tendo o número de acesso ATCC PTA-1014; hibridoma 92F9, tendo o número de acesso ATCC PTA-1017; hibridoma 93F3, tendo o número de acesso ATCC PTA-823; hibridoma 84G3, tendo o número de acesso ATCC PTA-824; hibridoma 84G11, tendo o número de acesso ATCC PTA-1018; hibridoma 84H9, tendo o número de acesso ATCC PTA-1019; hibridoma 85H6, tendo o número de acesso ATCC PTA-825; hibridoma 90G8, tendo o número de acesso ATCC PTA-1016. Através de uma lisina reativa, estes anticorpos catalisam reações de aldol e retroaldol usando o mecanismo de enamina de aldolases naturais. Vide, por exemplo, J. Wagner *et al.*, Science 270:1797-1800 (1995); C.F. Barbas 3rd *et al.*, Science 278:2085-2092 (1997); G. Zhong *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 38:3738-3741 (1999); A. Karlstrom *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97:3878-3883 (2000). Anticorpos de aldolase e métodos de geração de anticorpos de aldolase são descritos nas patentes U.S. Nos. 6.210.938, 6.368.839, 6.326.176, 6.589.766, 5.985.626, e 5.733.757.

Os compostos alvo AA podem também ser formados pela ligação de um agente alvo AA a uma cisteína reativa, tal como aquelas encontradas nos sítios de combinação dos anticorpos catalíticos de tioesterase e esterase. Os anticorpos catalíticos de tioesterase adequados são descritos por K.D. Janda *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:2532-2536 (1994). Os anticorpos de esterase adequados são descritos por P. Wirsching *et al.*, Science 270:1775-1782 (1995). Os anticorpos que contêm aminoácido reativo podem ser preparados por meios bem-conhecidos na técnica, incluindo a mutação de um sítio de combinação de resíduo de anticorpo para codificar o aminoácido reativo ou derivatizar quimicamente uma cadeia lateral de aminoácido em um sítio de combinação de anticorpo com um ligante que contém o grupo reativo.

Anticorpos adequados para uso aqui a seguir podem ser obtidos por imunização convencional, imunização reativa *in vivo*, ou por seleção rea-

tiva *in vitro*, tal como com exibição de fago. Anticorpos podem também ser obtidos por hibridoma ou métodos de fusão celular ou sistema de expressão de células hospedeiras *in vitro*. Anticorpos podem ser produzidos em seres humanos ou em outras espécies animais. Anticorpos de uma espécie de animal podem ser modificados para refletir outras espécies de animais. Por exemplo, anticorpos quiméricos humanos são aqueles em que pelo menos uma região do anticorpo é de uma imunoglobulina humana. Entende-se tipicamente que um anticorpo quimérico humano tenha sequências de aminoácido de região variável homólogas às de um animal não-humano, por exemplo, um roedor, com a sequência de aminoácido tendo região constante homóloga a uma imunoglobulina humana. Em contraste, um anticorpo humanizado usa as sequências de CDR de um anticorpo não-humano com a maioria ou toda a sequência de região de estrutura variável e toda a sequência de região constante de uma imunoglobulina humana. Anticorpos humanizados e quiméricos podem ser preparados por métodos bem-conhecidos na técnica incluindo abordagens de enxerto de CDR (vide, por exemplo, N. Hardman *et al.*, *Int. J. Cancer* 44:424-433 (1989); C. Queen *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86:10029-10033 (1989)), estratégias de embaralhamento de cadeia (vide, por exemplo, Rader *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95:8910-8915 (1998)), estratégias de modelamento molecular de engenharia genética (vide, por exemplo, M.A. Roguska *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:969-973 (1994)), e os similares.

Métodos para humanizar os anticorpos não-humanos têm sido descritos na técnica. Preferivelmente, um anticorpo humanizado tem um ou mais resíduos de aminoácido introduzidos nele de uma fonte que é não-humana. Estes resíduos de aminoácido não-humanos são frequentemente referidos como resíduos de importação ("import"), os quais são tipicamente tirados de um domínio variável "de importação". A humanização pode ser essencialmente realizada seguindo os métodos de Winter e outros (vide, por exemplo, P.T. Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); L. Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-327 (1988); M. Verhoeien *et al.*, *Science* 239:1534-1536 (1988)) pela substituição de sequências de região hipervariável pelas se-

quências correspondentes de um anticorpo humano. Consequentemente, tais anticorpos "humanizados" são anticorpos quiméricos em que substancialmente menos do que um domínio variável humano intacto tem sido substituído pela sequência correspondente de uma espécie não-humana. Na prática, anticorpos humanizados são tipicamente anticorpos humanos em que alguns resíduos de região hipervariável e possivelmente alguns resíduos de estrutura (FR) são substituídos por resíduos de sítios análogos em anticorpos de roedores.

A escolha de domínios variáveis humanos, ambos leves e pesados, a serem usados na produção de anticorpos humanizados é muito importante para reduzir a antigenicidade e a resposta ao anticorpo anticamundongo humano (HAMA) quando o anticorpo é destinado ao uso terapêutico humano. De acordo com o método assim chamado de "best-fit", o domínio variável humano utilizado para a humanização é selecionado de uma biblioteca de domínios conhecidos com base em alto grau de homologia com a região variável dos roedores de interesse (M.J. Sims *et al.*, *J. Immunol.*, 151:2296-2308 (1993); M. Chotia and A.M. Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Um outro método usa uma região de estrutura derivada da sequência de consenso de todos os os anticorpos humanos de um subgrupo particular de cadeias leves ou pesadas. A mesma estrutura pode ser usada para vários anticorpos humanizados diferentes (vide, por exemplo, P. Carter *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:4285-4289 (1992); L.G. Presta *et al.*, *J. Immunol.*, 151:2623-2632 (1993)).

É ainda importante que os anticorpos sejam humanizados com retenção de alta afinidade de ligação ao grupo Z. Para alcançar este objetivo de acordo com um método, anticorpos humanizados são preparados pela análise das sequências de origem e de vários produtos humanizados conceituais, usando modelos tridimensionais das sequências humanizadas e de origem. Modelos de imunoglobulina tridimensionais estão comumente disponíveis e são familiares àqueles versados na técnica. Os programas de computador estão disponíveis os quais ilustram e exibem estruturas conformacionais tridimensionais prováveis de sequências de imunoglobulina candidatas

selecionadas. A inspeção destas exibições permite a análise do papel provável dos resíduos no funcionamento da sequência de imunoglobulina candidata com relação à ligação ao grupo Z. desta maneira, os resíduos de FR podem ser selecionados e combinados das sequências recipientes e de importação de modo que as características do anticorpo desejado, tais como a
5 aumentada afinidade ao antígeno (s) alvo, é alcançada.

Várias formas de anticorpos de aldolase de murinos humanizados são contempladas. Uma modalidade usa o anticorpo catalítico de aldolase humanizado h38c2 IgG1 ou h38c2 Fab com domínios constantes humanos C₁ e C₁1. C. Rader *et al.*, J. Mol. Bio. 332:889-899 (2003) descreve
10 as sequências de gene e vetores que podem ser usados para produzir h38c2 Fab e h38c2 IgG1. O gene V_k DPK-9 e o gene J_k JK4 da linhagem germinativa humana foram usados como estruturas para a humanização do domínio variável de cadeia leve capa de m38c2, e o gene DP-47 e o gene J_H
15 JH4 humanos da linhagem germinativa humana foram usados como estruturas para a humanização do domínio variável de cadeia pesada de m38c2. A figura 7A ilustra um alinhamento da sequência entre as cadeias leves e pesadas variáveis nas linhagens germinativas m38c2, h38c2, e humanas. h38c2 pode utilizar os domínios constantes IgG1, IgG2, IgG3, ou IgG4, incluindo qualquer um dos alótipos dos mesmos. A figura 7B ilustra uma modalidade de h38c2 IgG1 usando o alótipo de G1m(f), onde as sequências de aminoácido de cadeia leve e pesada deste h38c2 IgG1 são ajustadas na
20 figura. Em certas modalidades dos compostos alvo AA da fórmula II ou III em que o anticorpo é h38c2 IgG1 com o alótipo de G1m(f), Z se liga à cadeia lateral do resíduo de lisina na posição 99 da cadeia pesada. Este resíduo é denotado por impressão em negrito na figura 7B. Uma outra modalidade usa um anticorpo quimérico que compreende os domínios variáveis (V_L e V_H) de h38c2 e os domínios constantes de uma IgG1, IgG2, IgG3, ou IgG4.
25

Várias formas de fragmentos de anticorpo de aldolase humanizada são também contempladas. Uma modalidade usa h38c2 F(ab')₂. h38c2 F(ab')₂ pode ser produzido pela digestão proteolítica de h38c2 IgG1. uma
30 outra modalidade usa um h38c2 scFv compreendendo os domínios V_L e V_H

de h38c2 os quais são opcionalmente conectados pelo ligante acessório (Gli₄Ser)₃.

Como uma alternativa para a humanização, os anticorpos humanos podem ser gerados. Por exemplo, é agora possível produzir animais transgênicos (por exemplo, camundongos) que sejam capazes, mediante a imunização (ou imunização reativa no caso de anticorpos catalíticos) de produzir um repertório completo de anticorpos humanos na ausência da produção de imunoglobulina endógena. Por exemplo, foi descrito que a deleção homozigótica do gene da região de união de cadeia pesada do anticorpo (J_H) na disposição do gene de imunoglobulina de linhagem germinativa e quimérica em tal camundongo mutante de linhagem germinativa resultará na produção de anticorpos humanos mediante o desafio do antígeno. Vide, por exemplo, B.D. Cohen *et al*, Clin. Cancer Res. 11:2063-2073 (2005); J.L. Teeling *et al.*, Blood 104:1793-1800 (2004); N. Lonberg *et al.*, Nature 368:856-859 (1994); A. Jakobovits *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:2551-2555 (1993); A. Jakobovits *et al.*, Nature 362:255-258 (1993); M. Bruggemann *et al.*, J. Immunol. 7:33-40 (1993); L.D. Taylor, *et al.* Nucleic Acids Res. 20:6287-6295 (1992); M. Bruggemann *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:6709-6713 (1989)); e WO 97/17852.

Alternativamente, a tecnologia de exibição de fago (vide, por exemplo, J. McCafferti *et al.*, Nature 348:552-553 (1990); H.J. de Haard *et al.*, J Biol Chem 274, 18218-18230 (1999); e A.Kanppik *et al.*, J Mol Biol, 296, 57-86 (2000)) pode ser usada para produzir anticorpos humanos e fragmentos de anticorpos *in vitro* usando repertórios do gene de domínio variável de imunoglobulina (V) de doadores não imunizados. De acordo com esta técnica, os genes de domínio V do anticorpo são clonados na estrutura tanto em um gene de proteína de revestimento principal ou secundário de um bacteriófago filamentosos, tal como M13 ou fd, e se apresentaram como fragmentos de anticorpo funcionais sobre a superfície da partícula do fago. Visto que a partícula filamentosa contém uma cópia de DNA de fita única do genoma do fago, as seleções baseadas nas propriedades funcionais do anticorpo também resultaram na seleção do gene que codifica o anticorpo que exibe aque-

las propiedades. Assim, o fago imita algumas das propriedades da célula B. a exibição de fago pode ser realizada em uma variedade de formatos, e é revista em, por exemplo, K.S. Johnson e D.J. Chiswell, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 3:564-571 (1993). Várias fontes dos segmentos do gene V podem ser usadas para a exibição de fago. T. Clackson *et al.*, *Nature*, 352:624-628 (1991) isolaram uma disposição diversa de anticorpos antioxazolonas a partir de uma biblioteca combinatorial aleatória pequena de genes V derivados dos baços de camundongos imunizados. Um repertório de genes V de doadores humanos não imunizados pode ser construído e anticorpos para uma disposição diversa de antígenos (incluindo autoantígenos) podem ser isolados essencialmente seguindo as técnicas descritas por J.D. Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1991) ou A.D. Griffiths *et al.*, *EMBO J.* 12:725-734 (1993). Vide também as patentes U.S. Nos. 5.565.332 e 5.573.905; e L.S. Jaspers *et al.*, *Biotechnology* 12:899-903 (1994).

Como indicado acima, os anticorpos humanos podem também ser gerados por células B ativadas *in vitro*. Vide, por exemplo, as Patentes U.S. Nos. 5.567.610 e 5.229.275; e C.A.K. Borrebaeck *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:3995-3999 (1988).

As modificações nas sequências de aminoácido dos anticorpos descritos aqui a seguir são contempladas. Por exemplo, pode ser desejável melhorar a afinidade de ligação e/ou outras propriedades biológicas do anticorpo. As variantes da sequência de aminoácido de um anticorpo são preparadas pela introdução de alterações apropriadas dos nucleotídeos no ácido nucleico do anticorpo, ou por síntese de peptídeo. Tais modificações incluem, por exemplo, deleções de, inserções em, e/ou substituições de resíduos dentro das sequências de aminoácido do anticorpo. Qualquer combinação de deleção, inserção, e substituição é feita chegar ao construto final contanto que o construto final possua as características desejadas. As alterações no aminoácido também podem alterar os processos pós-translacionais do anticorpo, tais como a alteração do número ou da posição dos sítios de glicosilação.

Um método útil para a identificação de certos resíduos ou regi-

ões de um anticorpo que são os locais preferidos para a mutagênese é chamado "mutagênese de varredura de alanina," como descrito em B.C. Cunningham e J.A. Wells, *Science* 244:1081-1085 (1989). Aqui, um resíduo ou grupo de resíduos alvo é identificado (por exemplo, resíduos carregados tais como Arg, Asp, His, Lis, e Glu) e substituído por um aminoácido neutro ou negativamente carregado (mais preferivelmente Ala ou Polialanina) para afetar a interação dos aminoácidos com o grupo Z do ligante. Aqueles locais de aminoácido, que demonstram sensibilidade funcional às substituições, são então refinados pela introdução de adicionais ou outros variantes em, ou para, os sítios de substituição. Assim, enquanto o sítio para a introdução de uma variação da sequência de aminoácido é predeterminada, a natureza da mutação per se não precisa ser predeterminada. Por exemplo, para analisar o desempenho de uma mutação em um sítio dado, a varredura de alanina ou a mutagênese aleatória é conduzida em um códon ou região alvo e as variantes do anticorpo expresso são triadas quanto à capacidade de formar uma ligação covalente com Z.

As inserções da sequência de aminoácido incluem fusões amino- e/ou carboxil-terminais que variam em comprimento, de um resíduo a polipeptídios, que contêm cem ou mais resíduos, assim como inserções intrassequenciais de resíduos de aminoácido únicos ou múltiplos. Os exemplos de inserções terminais incluem um anticorpo com um resíduo metionila N-terminal ou o anticorpo fundido a um polipeptídio citotóxico. Outras variantes insercionais de uma molécula de anticorpo incluem a fusão do término N ou C de um anticorpo a uma enzima ou um polipeptídio que aumenta a meia-vida do soro do anticorpo.

Um outro tipo de variante é uma variante de substituição de aminoácido. Estas variantes têm pelo menos um resíduo de aminoácido em uma molécula de anticorpo substituída por um resíduo diferente. Os sítios de maior interesse para a mutagênese substitucional incluem as regiões hipervariáveis, mas as alterações de FR são também contempladas. As substituições conservativas são exibidas na tabela 3 abaixo sob o título de "substituições preferidas". Se tais substituições resultarem em uma mudança na ativi-

dade biológica, então mais mudanças substanciais, denominadas de "substituições exemplares", como ainda descrito abaixo em referência às classes de aminoácido, podem ser introduzidas e os produtos triados.

5 As modificações substanciais nas propriedades biológicas do anticorpo são realizadas pela seleção de substituições que diferem significativamente em seu efeito na manutenção da (a) estrutura da estrutura principal do polipeptídio na área da substituição, por exemplo, como uma lâmina ou conformação hélica, (b) da carga ou hidrofobicidade da molécula no sítio alvo, ou (c) do volume da cadeia lateral. Os resíduos de ocorrência natural
10 são divididos em grupos com base nas propriedades comuns da cadeia lateral:

- (1) hidrofóbica: Nle, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) hifrofílica neutra: Cis, Ser, Tr;
- (3) ácida: Asp, Glu;
- 15 (4) básica: Asn, Gln, His, Lis, Arg;
- (5) resíduos que influenciam a orientação da cadeia: Gli, Pro; e
- (6) aromática: Trp, Tir, Fe.

As substituições não-conservativas irão impor a troca de um membro de uma destas classes por um membro de uma outra classe.

20 Qualquer resíduo de cisteína não envolvido na manutenção da conformação apropriada do anticorpo pode ser substituído, geralmente por serina, para melhorar a estabilidade oxidativa da molécula e impedir a reticulação aberrante. Pelo contrário, a (s) ligação (ões) de cisteína pode (m) ser adicionada (s) ao anticorpo para melhorar a sua estabilidade (particularmente onde o anticorpo é um fragmento de anticorpo tal como um fragmento de
25 Fv).

Um tipo de variante substitucional que envolve a substituição de um ou mais resíduos de região hipervariável de um anticorpo de origem (por exemplo, um anticorpo humanizado ou não-humanizado). Geralmente, a (s) variante (s) resultante (s) selecionadas para desenvolvimento adicional terá
30 (ao) propriedades biológicas relativas ao anticorpo de origem do qual eles são gerados. Uma maneira conveniente de gerar tais variantes substitucio-

nais envolve a maturação da afinidade usando exibição de fago. De forma breve, os sítios de região hipervariável (por exemplo, os sítios 6-7) são mudados para gerar todas as substituições de amino possíveis em cada sítio. As variantes de anticorpo assim geradas são exibidas em modo monovalente a partir de partículas de fago filamentosas como fusões para o produto de gene III de M13 acondicionado com cada partícula. As variantes que exibem fago são então triadas quanto à sua atividade biológica (por exemplo, afinidade de ligação) como aqui a seguir descrito. A fim de indentificar os sítios de região hipervariável candidatos para a modificação, a mutagênese de varredura de alanina pode ser realizada para identificar os resíduos de região hipervariável que contribuem significativamente para a ligação do antígeno. Alternativa ou adicionalmente, pode ser benéfico analisar uma estrutura do complexo do conjugado do anticorpo para identificar os pontos de contato entre o anticorpo e o grupo Z. Tais resíduos de contato e resíduos de vizinhança são candidatos à substituição de acordo com as técnicas elaboradas aqui a seguir. Uma vez tais variantes sejam geradas, o painel das variantes está sujeito à triagem como descrito aqui a seguir e os anticorpos com prepropriedades superiores em um ou mais ensaios relevantes podem ser selecionados para desenvolvimento adicional.

Um outro tipo de variante de aminoácido do anticorpo altera o padrão de glicosilação original do anticorpo pela deleção de uma ou mais porções de carboidrato encontradas no anticorpo e/ou adição de um ou mais sítios de glicosilação que não estão presentes no anticorpo.

A glicosilação de anticorpos é tipicamente ou ligada a N ou ligada a O. Ligada a N se refere a uma ligação da porção de carboidrato à cadeia lateral de um resíduo de asparagina. As sequências de tripeptídeo Asn-X"-Ser e Asn-X"-Tr, onde X" é qualquer aminoácido exceto prolina, são geralmente as sequências de reconhecimento para a ligação enzimática da porção de carboidrato à cadeia lateral de asparagina. Assim, a presença ou não destas sequências de tripeptídeo em um polipeptídeo cria um sítio de glicosilação potencial. A glicosilação ligada a O se refere à ligação de um açúcar N-acetilgalactosamina, galactose, ou xilose a um ácido hidroxiamino,

mais comumente serina ou treonina, embora 5-hidroxi prolina ou 5-hidroxisina pode também ser usado.

A adição de sítios de glicosilação aos anticorpos se realizou convenientemente pela alteração da sequência de aminoácido tal que ela contenha uma ou mais das sequências de tripeptídeo descritas acima (para os sítios de glicosilação ligados a N). A alteração pode também ser feita pela adição de ou substituição por um ou mais resíduos de serina ou treonina à sequência do anticorpo original (para os sítios de glicosilação ligados a O).

Pode ser desejável modificar um anticorpo com relação à função do efector, por exemplo, para melhorar a citotoxicidade mediada por célula dependente de antígeno (ADCC) e/ou citotoxicidade dependente de complemento (CDC) do anticorpo. Isto pode ser alcançado pela introdução de uma ou mais substituições de aminoácido em uma região de Fc region do anticorpo. Alternativamente, um anticorpo pode ser produzido por engenharia genética o qual tem regiões de Fc duais e pode desse modo ter lise de complemento melhorada e capacidades de ADCC. Vide G.T. Stevenson *et al.*, *Anticancer Drug Des.* 3:219-230 (1989).

Para aumentar a meia-vida do soro de um anticorpo, pode-se incorporar um epitopo de ligação de receptor de salvamento no anticorpo (especialmente um fragmento de anticorpo) como descrito na patente U.S. No. 5.739.277, por exemplo. Como usado aqui a seguir, o termo "epitopo de ligação de receptor de salvamento" se refere a um epitopo se refere a um epitopo da região de Fc de uma molécula de IgG (por exemplo, IgG₁, IgG₂, IgG₃, ou IgG₄) que é responsável pelo aumento da meia-vida do soro *in vivo* da molécula de IgG.

Tabela 3: substituições de aminoácido

Resíduo original	Substituições exemplares	Substituições preferidas
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lis; Gln; Asn	Lis
Asn (N)	Gln; His; Asp; Lis; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Ci(C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn

Resíduo original	Substituições exemplares	Substituições preferidas
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gli (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lis; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Fe; Nle	Leu
Leu (L)	Nle; Ile; Val; Met; Ala; Fe	Ile
Lis (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Fe; Ile	Leu
Fe (F)	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tir
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Tr	Tr
Tr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Fe	Tir
Tir (I)	Trp; Fe; Tr; Ser	Fe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Fe; Ala; Nle	Leu

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

Uma variedade de sistemas de hospedeiros / vetores de expressão pode ser utilizada para expressar anticorpos. Estes sistemas incluem,

mas não são limitados a, micro-organismos tais como bactérias transformadas com vetores de expressão de DNA de bacteriófago recombinante, plasmídeo ou cosmídeo; levedura transformada com vetores de expressão de levedura; sistemas de célula de insetos infectados com vetores de expressão de vírus (por exemplo, baculovírus); sistemas de células de plantas transfectadas com vetores de expressão de vírus (por exemplo, vírus do mosaico da couve-flor, CaMV; vírus do mosaico do tabaco, TMV) ou transformadas com vetores de expressão bacterianos (por exemplo, plasmídeo Ti ou pBR322); ou sistemas de células animais.

10 As células mamíferas que são úteis na expressão do anticorpo recombinante incluem, mas não são limitados a, células VERO, células HeLa, linhagens de células de ovário de hamster chinês (CHO), células COS (tais como COS-7), células W138, BHK, HepG2, 3T3, RIN, MDCK, A549, PC12, K562 e 293, assim como as linhagens de célula de hibridoma como
15 descrito aqui a seguir. As células mamíferas são preferidas para a preparação daqueles anticorpos que são tipicamente glicosilados e requerem redobragem apropriada para a atividade. As células mamíferas preferidas incluem as células CHO, as células de hibridoma, e as células mieloides.

20 Alguns protocolos exemplares para a expressão recombinante de anticorpos são descritos aqui a seguir abaixo.

O termo "vetor de expressão" ou "vetor" se refere a um plasmídeo, fago, vírus ou vetor para a expressão de um polipeptídeo a partir de uma sequência de DNA (RNA). Um vetor de expressão pode compreender uma unidade transcricional compreendendo (1) uma ou mais sequências regulatórias que controlam a expressão do gene, por exemplo, promotores ou intensificadores, (2) uma ou mais sequências que codificam um ou mais polipeptídeos, e (3) sequências apropriadas de iniciação e terminação de transcrição. Os vetores de expressão destinados ao uso em levedura ou sistemas de expressão eucarióticos preferivelmente incluem uma sequência
25 líder que é capaz de secreção extracelular da proteína traduzida por uma célula hospedeira. Alternativamente, onde um polipeptídeo(s) de anticorpo é expresso sem uma sequência líder ou de transporte, pode-se incluir um re-

síduo de metionina amino terminal. Este resíduo pode ser ou não subsequentemente clivado da proteína recombinante expressa para prover um produto de anticorpo final.

Anticorpos, especificamente fragmentos de anticorpo, podem ser expressos em sistemas procarióticos tais como *E. coli*. Em um outro exemplo, a sequência de DNA que codifica o peptídeo agente de ligação específico pode ser amplificada por PCR e clonada em um vetor apropriado, tal como por exemplo pGEX-3x (Farmacia). O vetor pGEX é projetado para produzir uma proteína de fusão compreendendo glutathiona-S-transferase (GST), codificada pelo vetor, e um peptídeo codificado por um fragmento de DNA inserido no sítio de clonagem do vetor. Os iniciadores para PCR podem ser gerados para incluir, por exemplo, um sítio de clivagem apropriado. O construto peptídico do anticorpo pGEX-3x é transformado em células XL-1 Blue de *E. coli* (Stratagene, La Jolla Calif.), e transformantes individuais são isolados e desenvolvidos. A proteína de fusão do peptídeo expresso pode então ser clivada da porção de GST da proteína de fusão.

A expressão dos polinucleotídeos que codificam os anticorpos usando os sistemas recombinantes descritos acima pode resultar na produção de anticorpos ou fragmentos dos mesmos que devem ser "redobrados" (para criar apropriadamente várias pontes de dissulfeto) a fim de ser biologicamente ativo.

Anticorpos, especificamente fragmentos de anticorpo, feitos nas células bacterianas podem ser produzidos como um corpo de inclusão insolúvel nas bactérias. Tais anticorpos podem ser purificados como a seguir. As células hospedeiras podem ser sacrificadas por centrifugação; lavadas com NaCl a 0,15 M, 10 mM Tris, pH 8, 1 mM EDTA; e tratadas com 0,1 mg/ml de lisozima (Sigma, St. Louis, Mo.) por 15 minutos à temperatura ambiente. O lisado pode ser purificado por sonicação, e os debris de célula podem ser peletizados por centrifugação por 10 minutos a 12,000 x g. O anticorpo que contém o pélete pode ser ressuspensão em 50 mM Tris, pH 8, e 10 mM EDTA, colocado em camadas sobre 50% de glicerol, e centrifugado por 30 min. a 6000 x g. O pélete pode ser ressuspensão em solução salina tamponada

com fosfato padrão (PBS) livre de íons de Mg e Ca. O anticorpo pode ser ainda purificado por fracionamento do pélete ressuspenso em um gel de poli-
liacrilamida SDS de desnaturação (Sambrook *et al.*, supra). O gel pode ser
encharcado em KCl a 0,4 M para visualizar a proteína, a qual pode ser exci-
5 sada e eletroeluída em SDS que carece de tampão de processamento de
gel.

Os sistemas hospedeiros de mamíferos para a expressão de anticorpos são bem-conhecidos por aqueles versados na técnica. As cepas
de célula hospedeira podem ser escolhidas quanto a uma capacidade parti-
10 cular de processar a proteína expressa ou produzir certas modificações pós-
translação que serão úteis no fornecimento da atividade da proteína. Tais
modificações do polipeptídeo incluem, mas não são limitados a, acetilação,
carboxilação, glicosilação, fosforilação, lipidação e acilação. As células hos-
pedeiras diferentes tais como CHO, HeLa, MDCK, 293, W138, assim como
15 as linhagens de célula de hibridoma, e os similares têm maquinaria celular
específica e mecanismos característicos para tais atividades pós-
translacionais e podem ser escolhidos para assegurar a correta modificação
e processamento da proteína entranha introduzida.

Vários sistemas de seleção podem ser usados para recuperar as
20 células que têm sido transformadas para a produção do anticorpo recombi-
nante. Tais sistemas de seleção incluem, mas não são limitados a, genes de
HSV timidina cinase, hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase e adenina
fosforibosiltransferase, em células tk, hgprt ou aprt, respectivamente. Tam-
bém, a resistência ao antimetabolito pode ser usada como a base da sele-
25 ção para DHFR que confere resistência ao metotrexato; gpt que confere
resistência ao ácido micofenólico; neo que confere resistência ao aminogli-
cosídeo G418 e confere resistência ao clorenxofreon; e hgro que confere
resistência à higromicina. Os genes selecionáveis adicionais que podem ser
úteis incluem trpB, que permite que as células utilizem indol no lugar de trip-
30 tofan, ou hisD, que permite que as células utilizem histinol no lugar de histi-
dina. Os marcadores que dão uma indicação visual para a identificação de
transformantes incluem antocianinas, beta.-glucuronidase e seu substrato,

GUS, e luciferase e seu substrato, luciferin.

Em alguns casos, os anticorpos produzidos usando os procedimentos descritos acima podem precisar ser "redobrados" e oxidizados em uma estrutura terciária apropriada e deixada gerar ligações de dissulfeto a fim de serem biologicamente ativas. A redobragem pode ser realizada usando vários procedimentos bem-conhecidos na técnica. Tais métodos incluem, por exemplo, expor o agente polipeptídico solubilizado a um pH geralmente acima de 7 na presença de um agente caotrópico. A seleção do caotrope é similar às escolhas usadas para a inclusão da solubilização do corpo. No entanto, um caotrope é tipicamente usado em uma concentração inferior. Um agente caotrópico exemplificativo é a guanidina. Na maioria dos casos, a solução redobragem / oxidação também conterá um agente de redução mais sua forma oxidada em uma razão específica para gerar um potencial redox particular que permite que o embaralhamento de dissulfeto ocorra para a formação de pontes de cisteína. Alguns pares de redox comumente usados incluem cisteína / cistamina, glutathione / ditiobisGSH, cloreto cúprico, ditioneitol DTT / ditiano DTT, e 2-mercaptoetanol (bME) / ditio-bME. Em muitos casos, um cossolvente pode ser usado para aumentar a eficiência da redobragem. Os cossolventes comumente usados incluem glicerol, polietileno glicol de vários pesos moleculares, e arginina.

Ligantes e Compostos ligados

Um agente alvo AA pode ser ligado covalentemente a um sítio de combinação em um anticorpo seja diretamente ou por meio de um ligante. Um ligante apropriado pode ser escolhido para prover distância suficiente entre o agente alvo e o anticorpo. O design geral de uma modalidade de um ligante para uso na preparação de compostos alvo AA é representado pela fórmula: -X-I-Z, em que X é uma cadeia de conexão, I é um grupo de reconhecimento e Z é um grupo reativo. O ligante pode ser linear ou ramificado, e opcionalmente incluir um ou mais grupos carbocíclicos ou heterocíclicos. O comprimento do ligante pode ser visto em termos do número de átomos lineares, com porções cíclicas tais como anéis aromáticos e similares a serem contados ao tomarem a rota mais curta em torno do anel. Em algumas mo-

dalidades, o ligante tem um estiramento linear dentre 5-15 átomos, em outras modalidades 15-30 átomos, em ainda outras modalidades 30-50 átomos, em ainda outras modalidades 50-100 átomos, e ainda em outras modalidades 100-200 átomos. Outras considerações sobre o ligante incluem o efeito sobre as propriedades físicas ou farmacocinéticas do ligante do composto alvo AA resultante ou do agente alvo AA, tais como solubilidade, lipofili-
5 licidade, hidrofili-
licidade, hidrofobicidade, estabilidade (mais ou menos estáveis assim como a degradação planejada), rigidez, flexibilidade, imunogenicidade, modulação da ligação do anticorpo, a capacidade de ser incorpo-
rada em uma micela ou lipossoma, e os similares.

A cadeia de conexão X do ligante inclui qualquer átomo do grupo C, H, N, O, P, S, halogênio (F, Cl, Br, I), ou um sal dos mesmos. X também pode incluir um grupo tal como um grupo alquila, alquenila, alquinila, oxoal-
15 quila, oxoalquenila, oxoalquinila, aminoalquila, aminoalquenila, aminoalquini-
la, sulfoalquila, sulfoalquenila, sulfoalquinila, fosfoalquila, fosfoalquenila, ou fosfoalquinila. Em algumas modalidades, X pode incluir uma ou mais estruturas de anel. Em algumas modalidades, o ligante é um polímero de repetição tal como polietileno glicol compreendendo 2-100 unidades.

O grupo de reconhecimento Y do ligante é opcional, e se presente é localizado entre o grupo reativo e a cadeia de conexão. Em algumas modalidades, Y é localizado de 1-20 átomos de Z. Embora não desejando estar limitado por qualquer teoria, acredita-se que o grupo de reconhecimento aja para posicionar apropriadamente o grupo reativo no sítio de combina-
20 ção do anticorpo de modo que ele possa reagir com uma cadeia lateral de aminoácido reativo. Grupos de reconhecimento exemplares incluem anéis carbocíclicos e heterocíclicos, preferivelmente tendo cinco ou seis átomos. No entanto, estruturas de anel maiores também podem ser usadas. Em algumas modalidades, um agente alvo AA é ligado diretamente a Y sem o uso de um ligante acessório.

30 Z é capaz de formar uma ligação covalente com uma cadeia lateral reativa em um sítio de combinação de anticorpo. Em algumas modalidades, Z inclui um ou mais grupos C=O dispostos para formar uma dicetona,

* uma acil beta-lactama, um éster ativo, uma halocetona, um grupo ciclo-hexil
 dicetona, um aldeído, uma maleimida, um alqueno ativado, uma alquina ati-
 vada ou, em geral, uma molécula compreendendo um grupo de partida sus-
 cetível ao deslocamento nucleofílico ou eletrofílico. Outros grupos podem
 5 incluir uma lactona, um anidrido, uma alfa-haloacetamida, uma imina, uma
 hidrazida, ou um epóxido. Os grupos reativos eletrofílicos ligantes exempla-
 res, que podem se ligar covalentemente a um grupo nucleofílico reativo (por
 exemplo, uma cadeia lateral de lisina ou cisteína) em um sítio de combina-
 ção de anticorpo, incluem grupos acil beta-lactama, dicetona simples, éster
 10 ativo de succinimida, maleimida, haloacetamida com ligante, halocetona,
 ciclo-hexil dicetona, aldeído, amidina, guanidina, imina, enoamine, fosfato,
 fosfonato, epóxido, aziridina, tioepóxido, uma dicetona mascarada ou prote-
 gida (um cetil, por exemplo), lactama, sulfonato, e os similares, grupos C=O
 15 mascarados tais como iminas, cetais, acetais, e qualquer outro grupo eletro-
 fílico conhecido. Em certas modalidades, o grupo reativo inclui um ou mais
 grupos C=O dispostos para formar uma acil beta-lactama, dicetona simples,
 éster de succinimida ativo, maleimida, haloacetamida com ligante, haloceto-
 ne, ciclo-hexil dicetona, ou aldeído.

O grupo reativo ligante ou similar tal grupo reativo é escolhido
 20 para o uso com um resíduo reativo em um sítio de combinação particular.
 Por exemplo, uma porção química para a modificação por um anticorpo de
 aldolase pode ser uma cetona, dicetona, beta lactama, uma halocetona de
 éster ativo, lactona, anidrido, maleimida, alfa-haloacetamida, ciclo-hexil dice-
 tona, epóxido, aldeído, amidina, guanidina, imina, enoamina, fosfato, fosfo-
 25 nato, epóxido, aziridina, tioepóxido, dicetona mascarada ou protegida (cetil,
 por exemplo), lactama, halocetona, aldeído, e os similares.

Uma porção química do grupo reativo ligante adequado para a
 modificação covalente por um grupo sulfidril reativo em um anticorpo pode
 ser um dissulfeto, haleto de arila, maleimida, alfa-haloacetamida, isocianato,
 30 epóxido, tioéster, éster ativo, amidina, guanidina, imina, enoamina, fosfato,
 fosfonato, epóxido, aziridina, tioepóxido, dicetona mascarada ou protegida
 (cetil, por exemplo), lactama, halocetona, aldeído, e os similares.

Alguém versado na técnica apreciará prontamente que as cadeias laterais de aminoácido reativo nos sítios de combinação de anticorpo possam possuir um grupo eletrofílico que reage com um grupo nucleofílico em um agente alvo AA ou seu ligante, ao passo que em outras modalidades, um grupo nucleofílico reativo em uma cadeia lateral de aminoácido reage com um grupo eletrofílico em um agente alvo AA ou ligante.

Um composto alvo AA pode ser preparado por várias abordagens. Em uma abordagem, um composto ligante do agente alvo AA é sintetizado com um ligante que inclui um ou mais grupos reativos projetados para a reação covalente com uma cadeia lateral de um aminoácido em um sítio de combinação de um anticorpo. O composto ligante do agente alvo e o anticorpo são combinados sob condições onde o grupo reativo ligante forma uma ligação covalente com a cadeia lateral de aminoácido.

Em uma outra abordagem, a ligação pode ser alcançada pela síntese de um composto ligante de anticorpo compreendendo um anticorpo e um ligante em que o ligante inclui um ou mais grupos reativos projetados para a reação covalente com uma porção química apropriada de um agente alvo AA. Um agente alvo AA pode precisar ser modificado para prover a porção apropriada para a reação com o grupo reativo ligante. O ligante de anticorpo e o agente alvo AA são combinados sob condições onde o grupo reativo ligante se liga covalentemente ao agente alvo e/ou biológico.

Uma abordagem adicional para a formação de composto alvo AA de anticorpo usa um design ligante dual. Em certas modalidades, um composto ligante do agente alvo AA é sintetizado o qual compreende um agente alvo AA e um ligante com um grupo reativo. Um composto ligante de anticorpo é sintetizado o qual compreende um anticorpo e um ligante com um grupo químico suscetível à reatividade com o grupo reativo do ligante do agente alvo AA da primeira etapa. Estes dois compostos que contêm ligante são a seguir combinados sob condições pelas quais os ligantes se ligam covalentemente formando o composto alvo AA do anticorpo.

Grupos funcionais exemplares que podem estar envolvidos na

* ligação incluem, por exemplo, ésteres, amidas, éteres, fosfatos, amino, ceto, amidina, guanidina, iminas, enoaminas, fosfatos, fosfonatos, epóxidos, aziridinas, tioepóxidos, dicetonas mascaradas ou protegidas (cetais, por exemplo), lactamas, halocetonas, aldeídos, tiocarbamato, tioamida, tioéster, sulfeto, dissulfeto, fosforamida, sulfonamida, ureia, tioureia, carbamato, carbonato, hidroxamida, e os similares.

Os ligantes incluem qualquer átomo do grupo C, H, N, O, P, S, halogênio (F, Cl, Br, I), ou um sal dos mesmos. O ligante pode também incluir um grupo tal como um grupo alquila, alquenila, alquinila, oxoalquila, oxoalquenila, oxoalquinila, aminoalquila, aminoalquenila, aminoalquinila, sulfoalquila, sulfoalquenila, sulfoalquinila, fosfoalquila, fosfoalquenila, ou fosfoalquinila. O ligante também pode incluir uma ou mais estruturas de anel. Como usado aqui a seguir, uma "estrutura de anel" inclui anéis saturados, insaturados, e aromáticos carbocíclicos e anéis saturados, insaturados, e aromáticos heterocíclicos. As estruturas de anel podem ser mono-, bi-, ou policíclicas, e incluem anéis fundidos ou não fundidos. Ainda, as estruturas de anel são opcionalmente substituídas com grupos funcionais bem-conhecidos na técnica, incluindo, mas não-limitado ao grupo halogênio, oxo, -OH, -CHO, -COOH, -NO₂, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ oxoalquila, oxoalquenila, oxoalquinila, aminoalquila, aminoalquenila, aminoalquinila, sulfoalquila, sulfoalquenila, sulfoalquinila, fosfoalquila, fosfoalquenila, ou fosfoalquinila. Combinações dos grupos e anéis acima podem estar também presentes nos ligantes dos compostos alvo AA.

Um aspecto da invenção é um conjugado ligante do agente alvo AA tendo a Fórmula I:



em que [o agente alvo AA] é um peptídeo do agente alvo AA.

A porção ligante L nos compostos da Fórmula I pode ser fixada ao término amino, término carbóxi ou qualquer cadeia lateral de aminoácido de um agente alvo AA. Em certas modalidades, L é ligado ao término carbóxi de um agente alvo AA. Em certas outras modalidades, L é ligado ao término amino de um agente alvo AA. Em ainda outras modalidades, L é ligado tanto

a uma cadeia nucleofílica quanto a uma cadeia lateral eletrofílica. Para o caso da ligação a uma cadeia lateral, L deveria possuir um grupo nucleofílico suscetível à reação covalente com a cadeia eletrofílica lateral. As cadeias laterais eletrofílicas exemplares são Asp e Glu. As cadeias laterais nucleofílicas exemplares são Cis, Lis, Ser, Tr, e Tir. Para o caso da ligação a uma cadeia lateral nucleofílica, L deveria compreender um grupo eletrofílico suscetível à reação covalente com a cadeia lateral nucleofílica. Em uma outra modalidade, um aminoácido nucleofílico é adicionado tanto ao término carbóxi quanto ao término amino de um agente alvo AA e o ligante. L é covalentemente fixado à cadeia lateral de stes aminoácido adicional. Em certas modalidades, Lis é adicionado ao término amino de um agente alvo AA. Em certas outras modalidades, Lis é adicionado ao término carbóxi de um agente alvo AA.

Assim, naquelas modalidades compreendendo agente alvo AA com base em R^1 -QKI QPL DEL DKT LID QFM LQQ G-R², os compostos exemplares da Fórmula I formados pela ligação i) às cadeias laterais de D, E, K, T, e I ou ii) os términos amino ou carbóxi incluem o seguinte, onde (Li) segue um resíduo de aminoácido indica a ligação àquele resíduo:

Q(Li)KI QPL DEL DKT LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:140)
 20 R^1 -QK(Li)I QPL DEL DKT LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:141)
 R^1 -QKI(Li) QPL DEL DKT LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:142)
 R^1 -QKI QPL D(Li)EL DKT LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:13)
 R^1 -QKI QPL DE(Li)L DKT LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:144)
 R^1 -QKI QPL DEL D(Li)KT LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:145)
 25 R^1 -QKI QPL DEL DK(Li)T LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:146)
 R^1 -QKI QPL DEL DKT(Li) LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:147)
 R^1 -QKI QPL DEL DKT LI(Li)D QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:148)
 R^1 -QKI QPL DEL DKT LID(Li) QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:149)
 R^1 -QKI QPL DEL DKT LID QFM LQQ G(Li) (SEQ ID NO:150)

30 Similarmente, naquelas modalidades compreendendo agentes alvo AA com base em R^1 -Q-[ACK]-I QPL DEL DKT LID QFM LQQ G-R², compostos exemplares da Fórmula I formados pela ligação tanto a i) cadeias

laterais de D, E, K, T, e I ou ii) término amino ou carbóxi, incluem:

- Q(Li)-[AcK]I QPL DEL DKT LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:151)
 R¹-Q-[AcK]-I(Li) QPL DEL DKT LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:152)
 R¹-Q-[AcK]-I QPL D(Li)EL DKT LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:153)
 5 R¹-Q-[AcK]-I QPL DE(Li)L DKT LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:154)
 R¹-Q-[AcK]-I QPL DEL D(Li)KT LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:155)
 R¹-Q-[AcK]-I QPL DEL DK(Li)T LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:156)
 R¹-Q-[AcK]-I QPL DEL DKT(Li) LID QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:157)
 R¹-Q-[AcK]-I QPL DEL DKT LI(Li)D QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:158)
 10 R¹-Q-[AcK]-I QPL DEL DKT LID(Li) QFM LQQ G-R² (SEQ ID NO:159)
 R¹-Q-[AcK]-I QPL DEL DKT LID QFM LQQ G(Li) (SEQ ID NO:160)

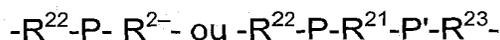
Em compostos da Fórmula I, L é uma porção ligante tendo a fórmula -X-I-Z, em que:

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

Y é um grupo de reconhecimento opcionalmente presente compreendendo pelo menos uma estrutura em anel; e

- Z é um grupo reativo que capaz de se ligar covalentemente a uma cadeia lateral em um sítio de combinação de um anticorpo.

Em algumas modalidades dos compostos na Fórmula I, X é:



em que:

- P e P' são independentemente selecionados do grupo que consiste em óxidos de polioxilalquileno tais como óxido de polietileno, polietiloxazolina, poli-N-vinil pirrolidona, polivinil álcool, poli-hidroxi etil acrilato, poli-hidróxi etilmetacrilato e poliacrilamida, poliaminas tendo grupos amina tanto na estrutura principal do polímero quanto nas cadeias laterais do polímero, tais como polilisina, poliornitina, poliarginina, e poli-histidina, poliaminas não-peptídio tais como poliaminoestireno, poliaminoacrilato, poli (N-metil aminoacrilato), poli (N-etilaminoacrilato), poli (N,N-dimetil aminoacrilato), poli (N,N-dietil aminoacrilato), poli(amino metacrilato), poli (N-metil amino-metacrilato),

poli(N-etil aminometacrilato), poli(N,N-dimetil aminometacrilato), poli(N,N-dietil aminometacrilato), poli(etilenoimina), polímeros de aminas quaternárias, tais como poli (cloreto de N,N,N-trimetilaminoacrilato), poli (cloreto de metiacrilamidopropiltrimetil amônio), proteoglicanos tais como condroitina sulfato-A (4-sulfato) condroitina sulfato-C (6-sulfato) e condroitina sulfato-B, polipeptídios tais como polisserina, politreonina, poliglutamina, polissacarídeos naturais ou sintéticos tais como quitosano, hidróxi etil celulose, e lipídios;

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

10 R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída; e

R^{21} , R^{22} , e R^{23} são selecionados tal que o comprimento da estrutura principal de X permaneça cerca de 200 átomos ou menos.

Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, R^{22} é
 20 $-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(S)-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-S(O)_{0-2}-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-S(O)_{0-2}-NR^b-(CH_2)_v-$, ou $-(CH_2)_u-P(O)(OR^b)-O-(CH_2)_v-$, em que u e v são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20.

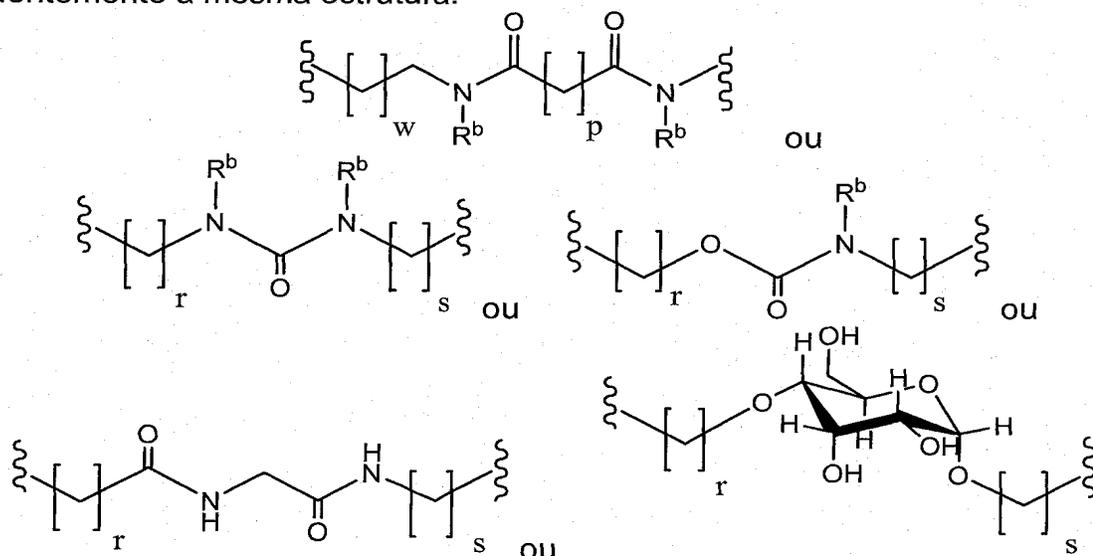
25 Em ainda outras modalidades de compostos da Fórmula I, R^{22} é $(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-NR^b-(CH_2)_v-$, or $-(CH_2)_u-NR^b-(CH_2)_v$. Em ainda outras modalidades, R^{22} é $-(CH_2)_u-C(O)-NR^b-(CH_2)_v-$.

Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, R^{21} e R^{23}
 30 são cada um independentemente $-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-O-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(S)-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-C(O)-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-NR^b-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-S(O)_{0-2}-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_r-S(O)_{0-2}-NR^b-$

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

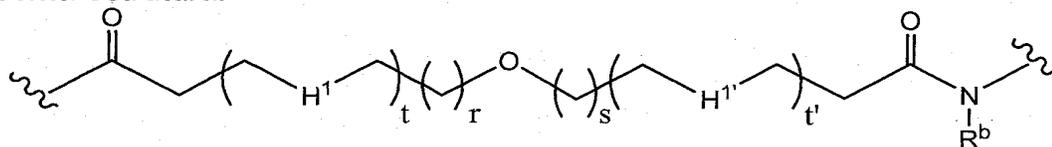
5 Em ainda outras modalidades, R^{21} e R^{23} são cada um independentemente $-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^b-(\text{CH}_2)_s-$, ou $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^b-(\text{CH}_2)_s$, e $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^b-(\text{CH}_2)_s-$.

Em ainda outras modalidades, R^{21} e R^{23} , cada um, têm independentemente a mesma estrutura:



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

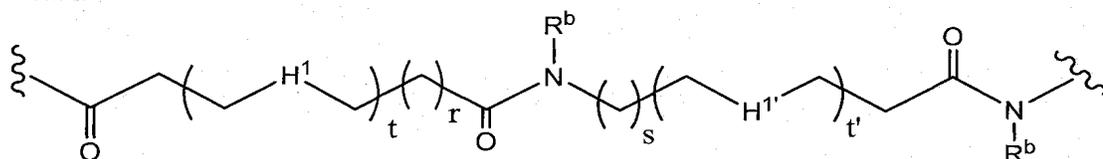
Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a mesma estrutura:



em que H^1 e $\text{H}^{1'}$ em cada ocorrência são independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

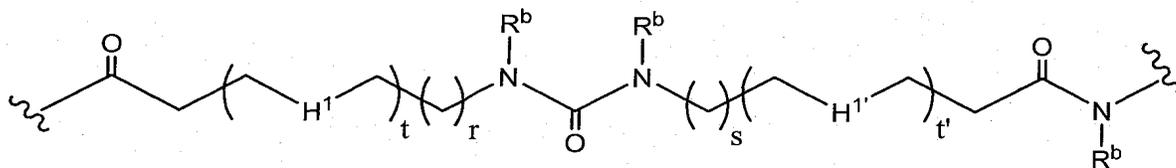
12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 32, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ou 50; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquil substituída ou não-substituída.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



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

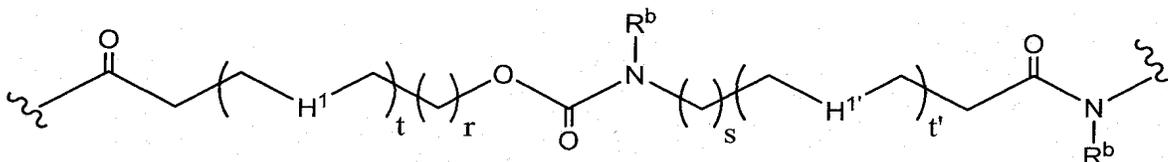
Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



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

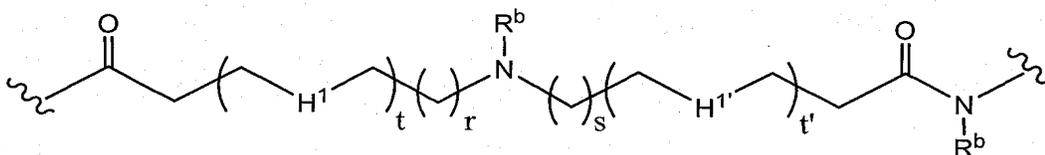
alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



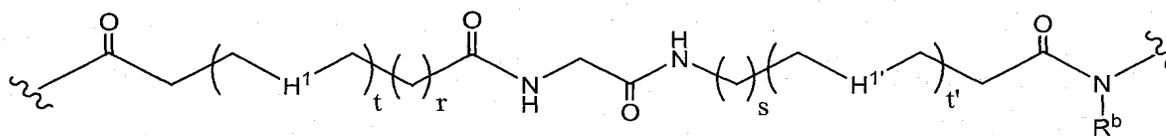
- 5 em que H¹ e H^{1'} em cada ocorrência são independentemente N, O, S, ou CH₂; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20,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

- 15 Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



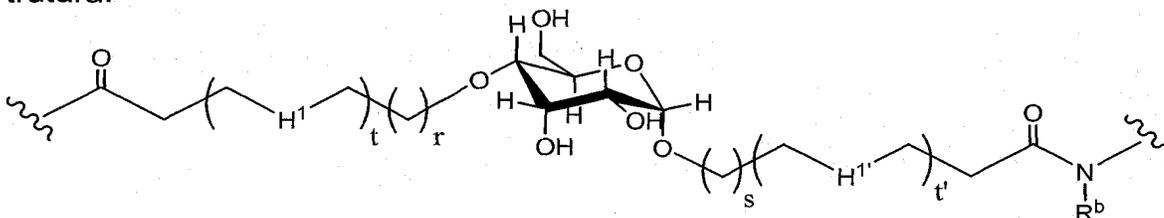
- em que H¹ e H^{1'} em cada ocorrência são independentemente N, O, S, ou CH₂; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21,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

- 25 Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



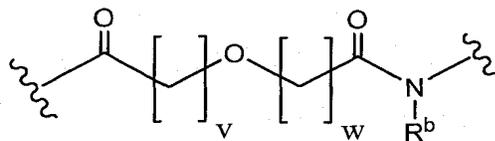
em que H^1 e $H^{1'}$ em cada ocorrência são independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20,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

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



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

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



em que v e w são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5 e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-

substituída. Em certas destas modalidades, v é 1, 2 ou 3, w é 1, 2, ou 3, e R^b é hidrogênio.

Em certas modalidades da Fórmula I, L é uma porção ligante tendo a fórmula -X-Y-Z, em que:

5 X é ligado a um dos resíduos que compreende um agente alvo AA, e é um $-R^{22}-[CH_2-CH_2-O]_t-R^{23}-$, $-R^{22}$ -cicloalquil- R^{23} - opcionalmente substituído, $-R^{22}$ -aril- R^{23} -, ou $-R^{22}$ -heterociclíl- R^{23} -, em que;

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

R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7}
15 cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída;

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

20 e os tamanhos de R^{22} e R^{23} são tais que o comprimento da estrutura principal de X permaneça cerca de 200 átomos ou menos;

Y é um grupo de reconhecimento opcionalmente presente compreendendo pelo menos uma estrutura em anel; e

Z é um grupo reativo que é capaz de se ligar covalentemente a
25 uma cadeia lateral em um sítio de combinação de um anticorpo. Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, se $t > 1$ ou se -X for $-R^{22}$ -cicloalquil- R^{23} -, $-R^{22}$ -aril- R^{23} -, ou $-R^{22}$ -heterociclíl- R^{23} -, Y está presente.

Em algumas modalidades de compostos da Fórmula I, X é:



30 em que:

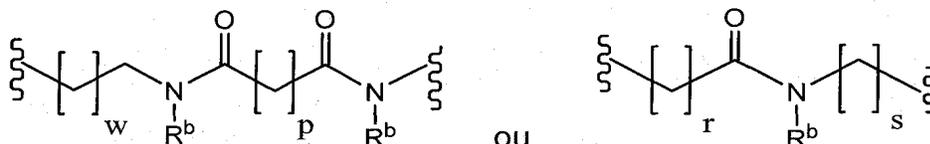
R^{22} é $-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-O-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(O)-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-C(S)-NR^b-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_u-NR^b-(CH_2)_v-$, -

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

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

5

R^{23} tem a estrutura:



em que:

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

10

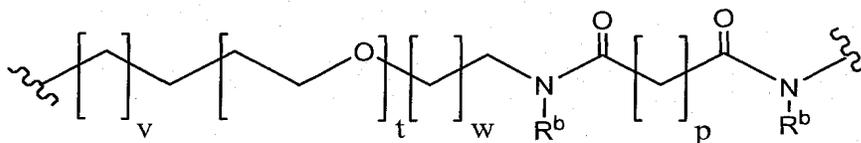
w e r são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20;

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

R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída;

e os valores de t, u, w, p, v, r e s são tais que o comprimento da estrutura principal de X permaneça cerca de 200 átomos ou menos.

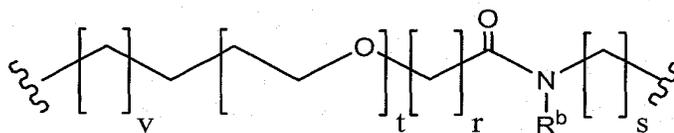
Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a fórmula:



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

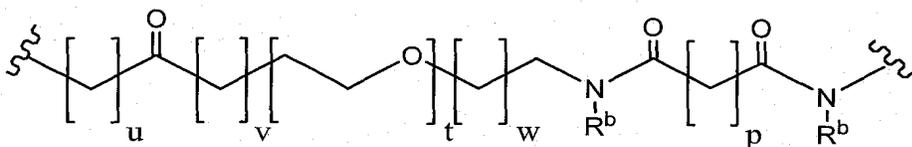
25

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



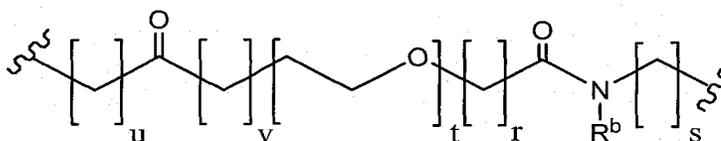
- em que os valores de v, t, r, e s são selecionados tal que o comprimento da estrutura principal de X seja menor do que 200 átomos, alternativamente seja menor do que 100 átomos, alternativamente seja menor do que 75 átomos, alternativamente seja menor do que 50 átomos, alternativamente seja menor do que 25 átomos, ou alternativamente seja menor do que 15 átomos.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



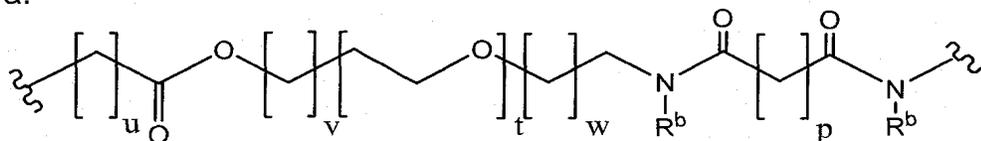
- em que os valores de u, v, t, w, e p são selecionados tal que o comprimento da estrutura principal de X seja menor do que 200 átomos, alternativamente seja menor do que 100 átomos, alternativamente seja menor do que 75 átomos, alternativamente seja menor do que 50 átomos, alternativamente seja menor do que 25 átomos, ou alternativamente seja menor do que 15 átomos.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



- em que os valores de u, v, t, r, e s são selecionados tal que o comprimento da estrutura principal de X seja menor do que 200 átomos, alternativamente seja menor do que 100 átomos, alternativamente seja menor do que 75 átomos, alternativamente seja menor do que 50 átomos, alternativamente seja menor do que 25 átomos, ou alternativamente seja menor do que 15 átomos.

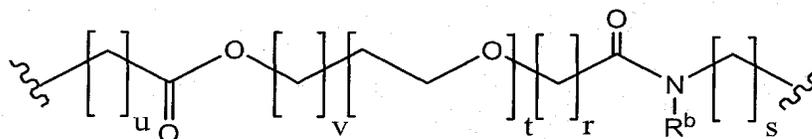
Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



em que os valores de u, v, t, w, e p são selecionados tal que o comprimento

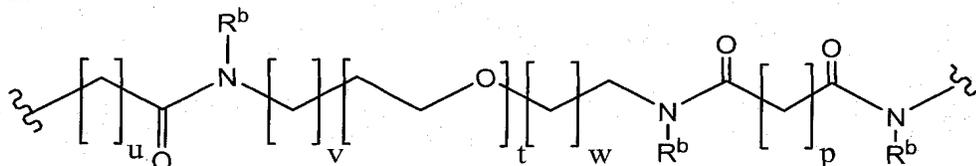
da estrutura principal de X seja menor do que 200 átomos, alternativamente seja menor do que 100 átomos, alternativamente seja menor do que 75 átomos, alternativamente seja menor do que 50 átomos, alternativamente seja menor do que 25 átomos, ou alternativamente seja menor do que 15 átomos.

5 Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



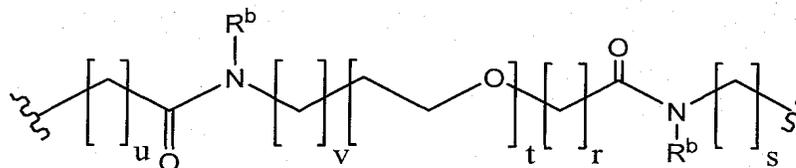
em que os valores de u, v, t, r, e s são selecionados tal que o comprimento da estrutura principal de X seja menor do que 200 átomos, alternativamente seja menor do que 100 átomos, alternativamente seja menor do que 75 átomos, alternativamente seja menor do que 50 átomos, alternativamente seja menor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

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



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

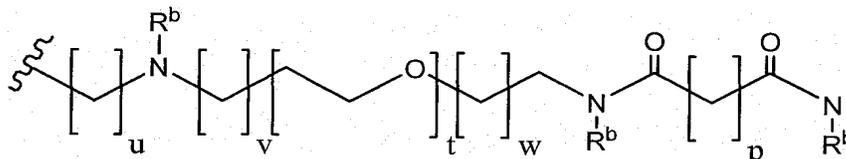
Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



em que os valores de u, v, t, r, e s são selecionados tal que o comprimento da estrutura principal de X seja menor do que 200 átomos, alternativamente seja menor do que 100 átomos, alternativamente seja menor do que 75 átomos,

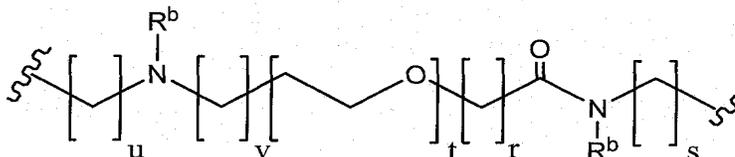
mos, alternativamente seja menor do que 50 átomos, alternativamente seja menor do que 25 átomos, ou alternativamente seja menor do que 15 átomos.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



5 em que os valores de u, v, t, w, e p são selecionados tal que o comprimento da estrutura principal de X seja menor do que 200 átomos, alternativamente seja menor do que 100 átomos, alternativamente seja menor do que 75 átomos, alternativamente seja menor do que 50 átomos, alternativamente seja menor do que 25 átomos, ou alternativamente seja menor do que 15 átomos.

10 Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:

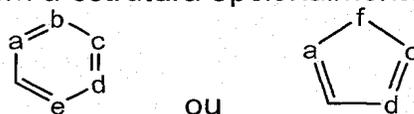


em que os valores de u, v, t, r, e s são selecionados tal que o comprimento da estrutura principal de X seja menor do que 200 átomos, alternativamente seja menor do que 100 átomos, alternativamente seja menor do que 75 átomos, alternativamente seja menor do que 50 átomos, alternativamente seja menor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

Em compostos que têm a Fórmula I em que L tem a fórmula -X-I-Z, a estrutura em anel de I inclui anéis carbocíclicos saturados, insaturados, e aromáticos e anéis heterocíclicos saturados, insaturados, e aromáticos. A estrutura em anel(s) pode ser mono-, bi-, ou policíclica, e inclui anéis fundidos ou não fundidos. Além disso, a estrutura em anel(s) é opcionalmente substituída com grupos funcionais bem-conhecidos na técnica incluindo, mas não-limitado a, grupos halogênio, oxo, -OH, -CHO, -COOH, -NO₂, -CN, -NH₂, amidina, guanidina, hidroxilamina, -C(O)NH₂, amidas secundárias ou terciárias, sulfonamidas, alquila substituída ou não-substituída, alquenila substituída ou não-substituída, alquinila substituída ou não-substituída, oxo-

alquila, oxoalquenila, oxoalquinila, aminoalquila, aminoalquenila, aminoalquinila, sulfoalquila, sulfoalquenila, sulfoalquinila, fosfoalquila, fosfoalquenila, e fosfoalquinila.

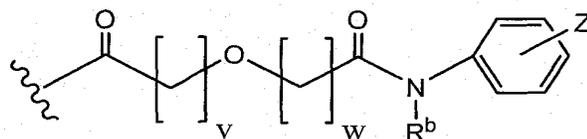
5 Em algumas modalidades de compostos que têm a Fórmula I, a estrutura em anel de I tem a estrutura opcionalmente substituída:



10 em que a, b, c, d, e e são cada um independentemente carbono ou nitrogênio; f é carbono, nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; I é ligado a X e Z independentemente em quaisquer duas posições no anel de suficiente valência; e não mais do que quatro dentre a, b, c, d, e, ou f são simultaneamente nitro-

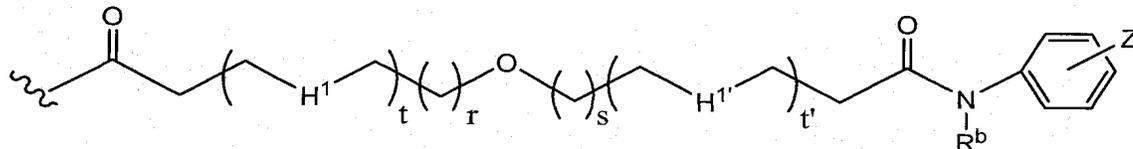
20 gênio. Quaisquer valências abertas restantes nos átomos que constituem a estrutura em anel podem ser preenchidas pelo hidrogênio ou outros substituintes, ou por ligações covalentes a X e Z. Por exemplo, se b for carbono, sua valência pode ser preenchida pelo hidrogênio, um substituinte tal como halogênio, uma ligação covalente a X, ou uma ligação covalente a Z. Em algumas modalidades, a, b, c, d, e e são cada um carbono, enquanto em outras a, c, d e f são cada um carbono. Em outras modalidades, pelo menos um dentre a, b, c, d, ou e é nitrogênio, e ainda em outras, f é oxigênio ou enxofre. Em ainda outra modalidade, a estrutura em anel de Y é não-

25 substituída. Em certas modalidades, Y é fenila. Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X-I tem a estrutura:



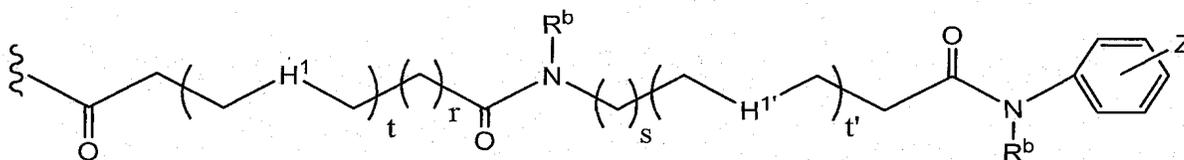
25 Em certas destas modalidades, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas outras modalidades, v é 1, 2 ou 3 e w é 1, 2, ou 3. Em ainda outras modalidades, v é 1 ou 2 e w é 1 ou 2.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



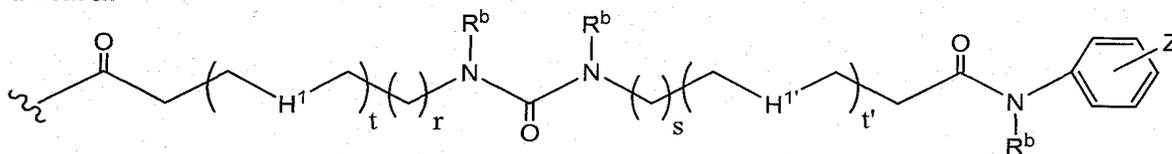
- em que H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5; e t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, ou 5. Em certas destas modalidades, H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente O ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente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

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



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

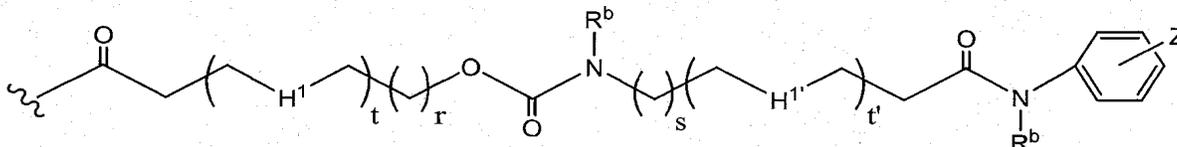
Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



- em que H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-

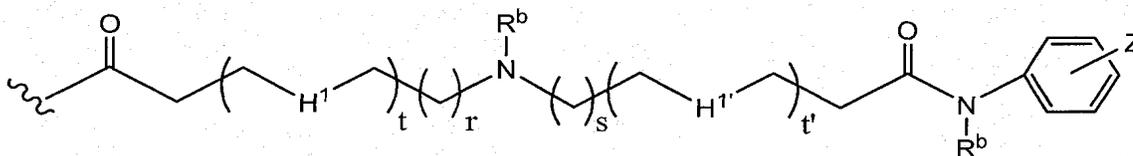
substituída. Em certas destas modalidades, H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente O ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1 ou 2; e t e t' são cada um independentemente 0 ou 1.

5 Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



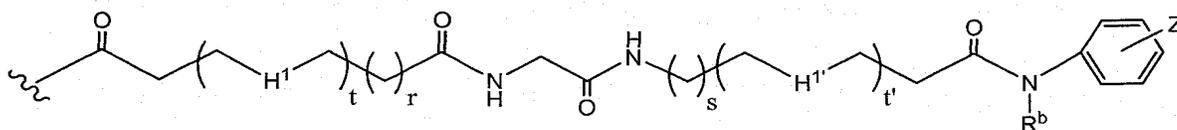
em que H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil-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

15 Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



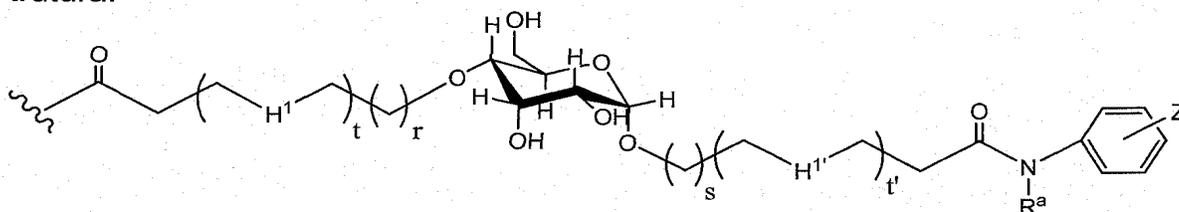
em que H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil-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

25 Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



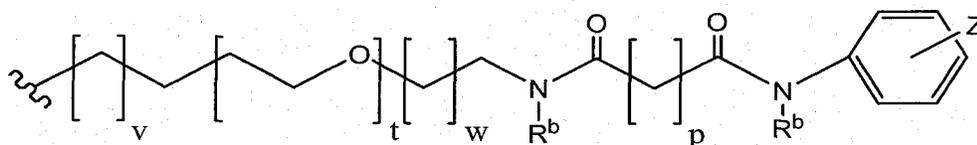
- em que H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5; t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída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

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X tem a estrutura:



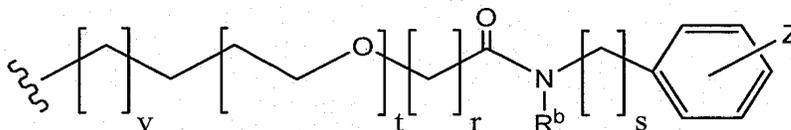
- em que H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente N, O, S, ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente 1, 2, 3, 4, ou 5; e t e t' são cada um independentemente 0, 1, 2, 3, 4, ou 5. Em certas destas modalidades, H^1 e $H^{1'}$ são cada um independentemente O ou CH_2 ; r e s são cada um independentemente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

- Em certas destas modalidades de compostos da Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



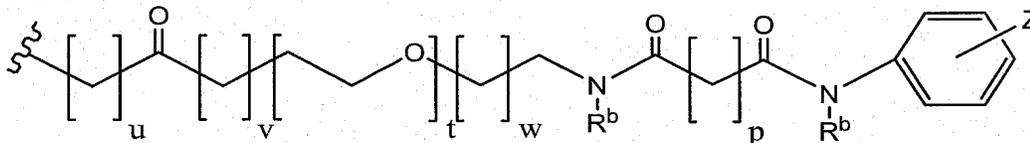
- Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5, e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, w é 1; e p é 1 ou 2.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



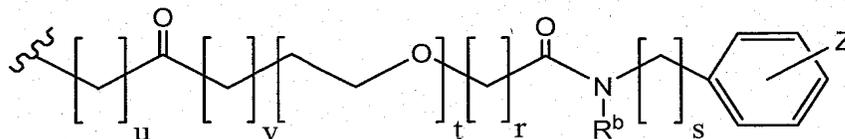
Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

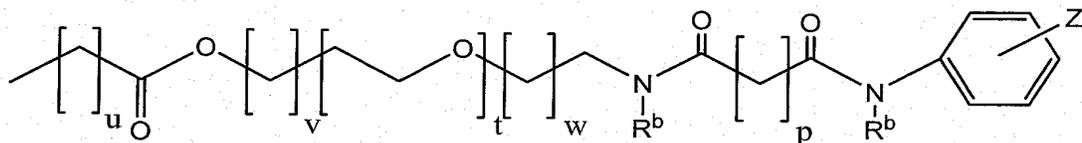
Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1

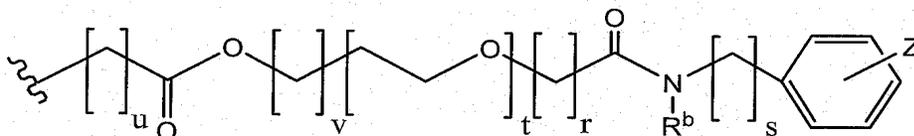
ou 2; e s é 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; e s é 1 ou 2.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



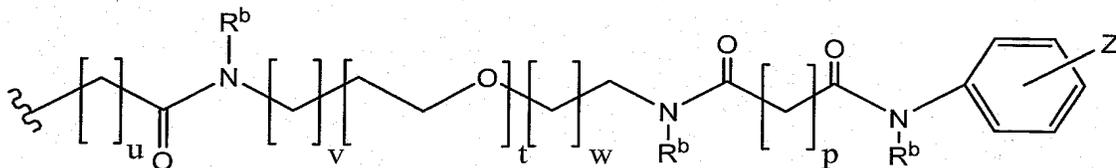
- 5 Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída.
- 10 Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



- 15 Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; e s é 1 ou 2.
- 20

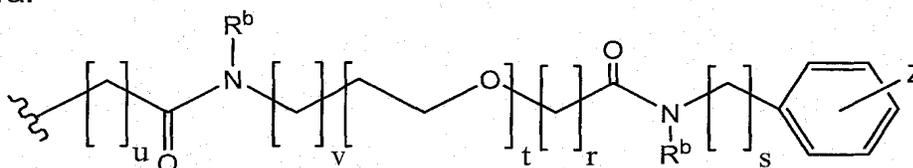
Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



- Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b

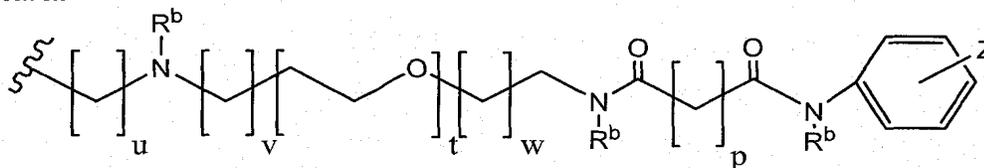
em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



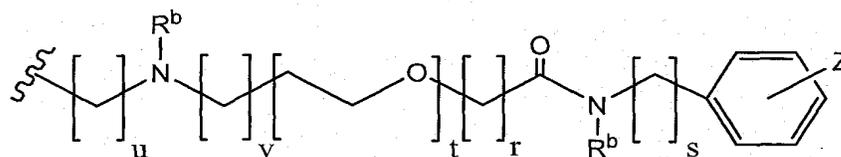
Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



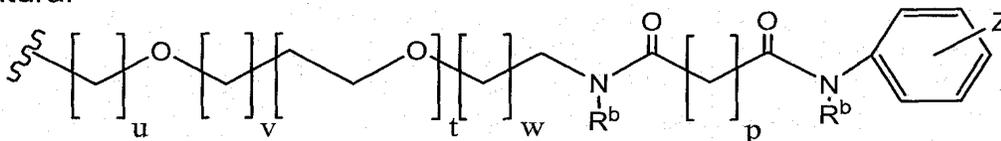
Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



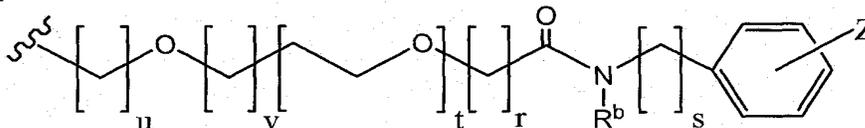
Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Em certas modalidades de compostos da Fórmula I, X-Y tem a estrutura:



Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em uma certaa modalidade, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r

é 1; e s é 1 ou 2.

Em compostos que têm a Fórmula I em que L tem a fórmula $-X-I-Z$, o grupo reativo Z contém uma porção capaz de formar uma ligação covalente com um aminoácido em um sítio de combinação de um anticorpo.

5 Por exemplo, Z pode ser alquila substituída, cicloalquila substituída, arila substituída, arilalquila substituída, heterociclila substituída, ou heterociclilalquila substituída, em que pelo menos um substituinte é uma porção de 1,3-dicetona, uma acil beta-lactama, um éster ativo, uma alfa-halocetona, um aldeído, uma maleimida, uma lactona, um anidrido, uma alfa-haloacetamida,

10 uma amina, uma hidrazida, ou um epóxido. Em algumas tais modalidades, Z é alquila substituída.

Z pode ser um grupo que forma uma ligação covalente reversível ou irreversível. Em algumas modalidades, as ligações reversíveis podem ser formadas usando grupos dicetona Z tais como aqueles conhecidos na

15 figura 8. Assim, as estruturas A-C podem formar ligações covalentes reversíveis com grupos nucleofílicos reativos (por exemplo, cadeia lateral de lisina ou cisteína) em um sítio de combinação de um anticorpo. R'_1 , R'_2 , R'_3 , e R_4 nas estruturas A-C da figura 8 representam substituintes que podem ser C, H, N, O, P, S, halogênio (F, Cl, Br, I) ou um sal dos mesmos. Estes substituintes podem também incluir um grupo tal como um grupo alquila, alquenila,

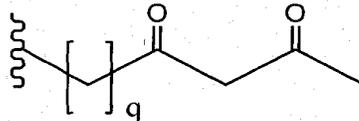
20 alquinila, oxoalquila, oxoalquenila, oxoalquinila, aminoalquila, aminoalquenila, aminoalquinila, sulfoalquila, sulfoalquenila, ou sulfoalquinila, grupo fosfoalquila, fosfoalquenila, fosfoalquinila. R'_2 e R'_3 também poderiam formar uma estrutura em anel como exemplificada nas estruturas B e C. X na figura 8

25 poderia ser um heteroátomo. Outros grupos Z que formam ligações covalentes reversíveis incluem a amidina, imina, e outros grupos reativos abrangidos pela estrutura G da Figura 8. A Figura 9 inclui as estruturas de outros grupos ligantes reativos que formam ligações covalentes reversíveis, por exemplo, estruturas B, G, H, e, onde X não é um grupo de partida, E e F.

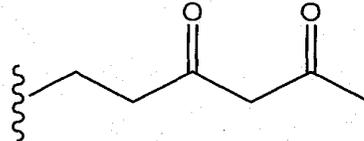
30 Os grupos reativos Z que formam uma ligação covalente reversível com um sítio de combinação de um anticorpo incluem as estruturas D-G na figura 8 (por exemplo, quando G é um imidato) e estruturas A, C e D de

Figura 9. Quando X é um grupo de partida, estruturas E e F da Figura 9 podem também formar ligações covalentes irreversíveis. Tais estruturas são úteis para a ligação irreversível de um ligante do agente alvo a um grupo nucleofílico reativo a um sítio de combinação de um anticorpo.

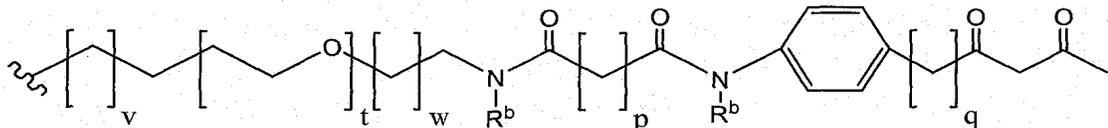
- 5 Em outras tais modalidades, Z é uma porção de 1,3-dicetona. Em ainda outras tais modalidades, Z é alquila substituída por uma porção de 1,3-dicetona. Em certas modalidades, Z tem a estrutura:



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

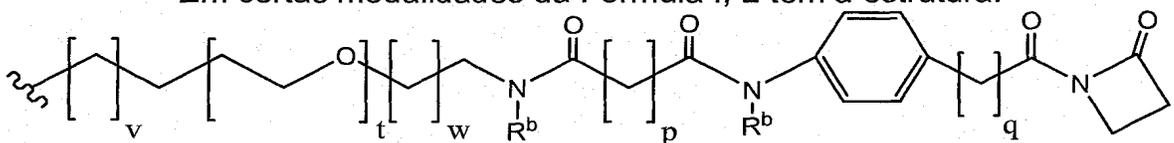


- 10 Um ligante, para o uso em compostos alvo AA e para a preparação de compostos ligantes de um agente alvo AA, inclui um grupo reativo 1,3-dicetona como Z. Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



- 15 Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

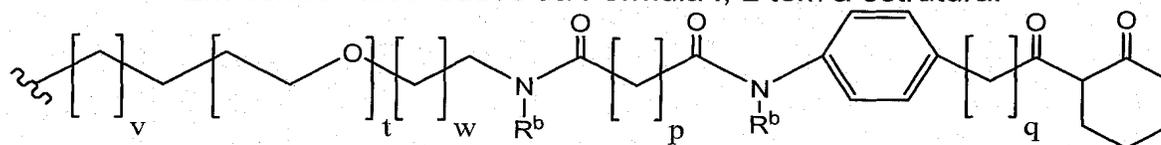
- 20 Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



- Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em

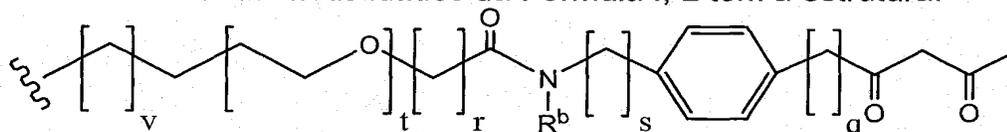
5 cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



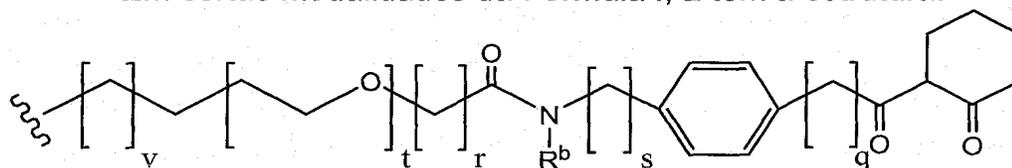
10 Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



15 Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

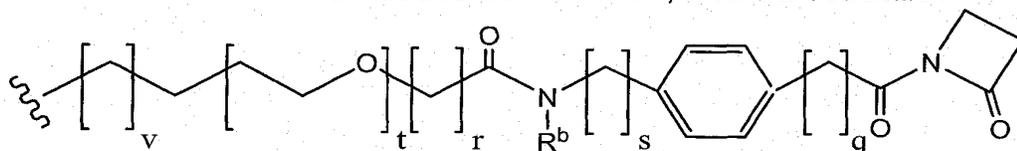
Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e

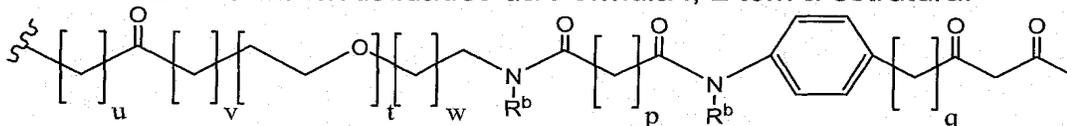
- R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



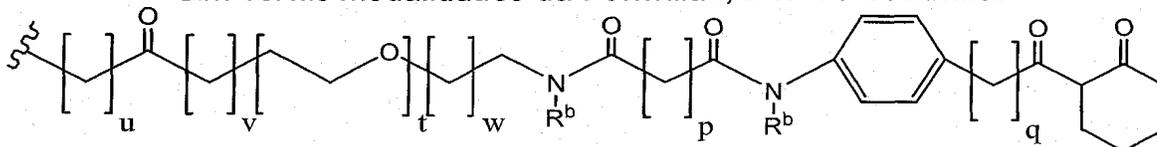
- Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



- Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:

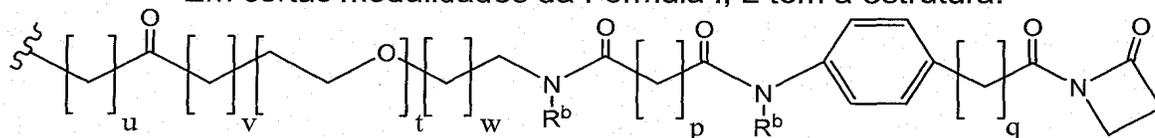


Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2,

3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída.

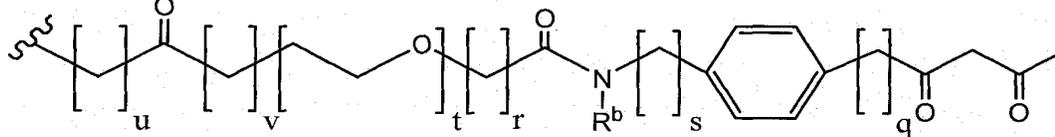
- 5 Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



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

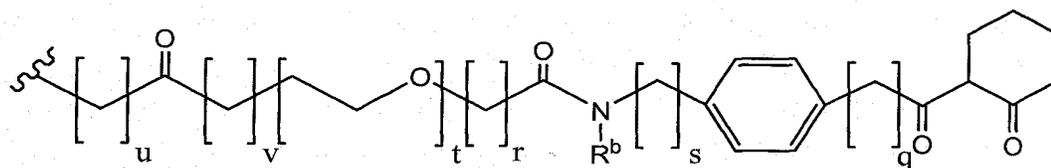
Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



- 20 Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

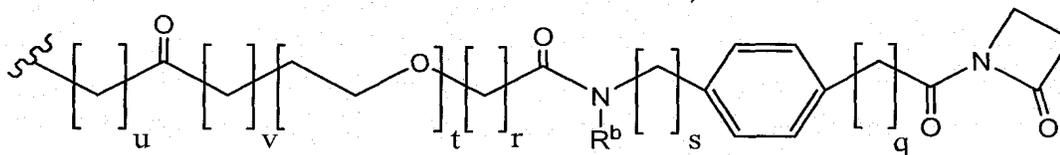
25

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



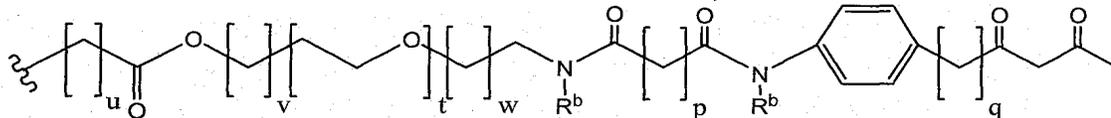
Em certas destas modalidades u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



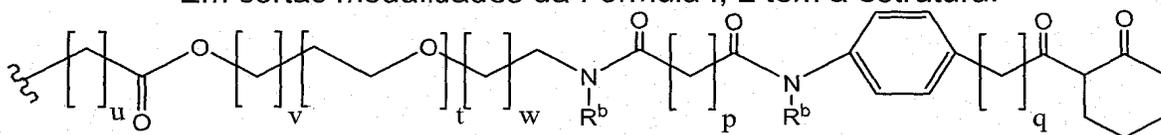
Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



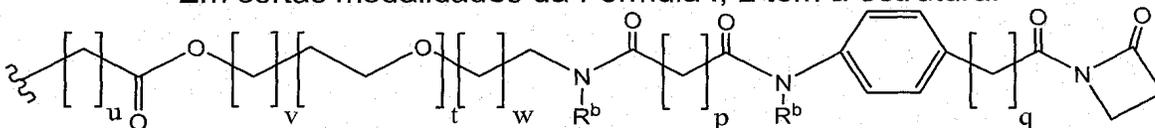
Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila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

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



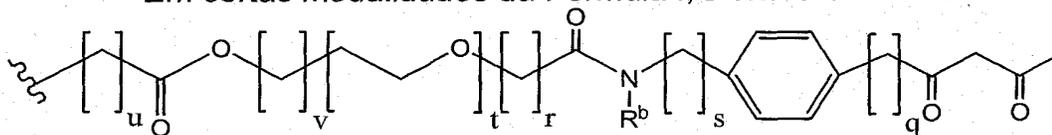
- Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆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

- 10 Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



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

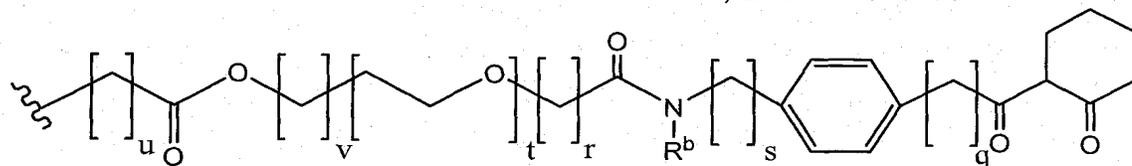
Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



- 20 Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas mo-
- 25

dalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

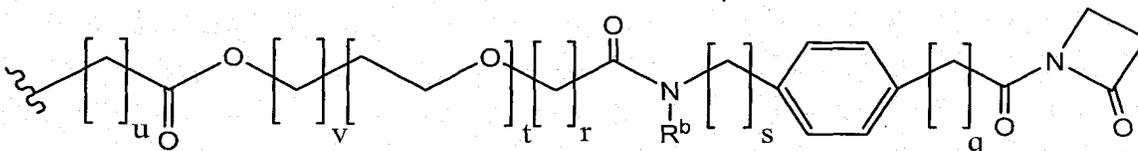
Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

10

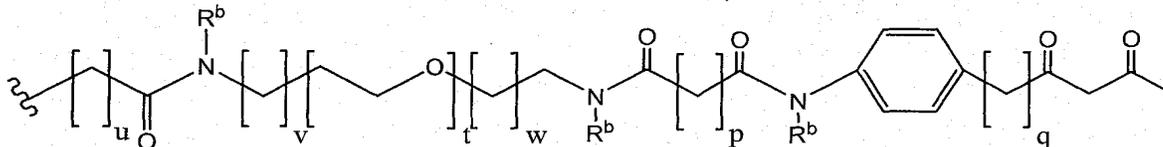
Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

15

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:

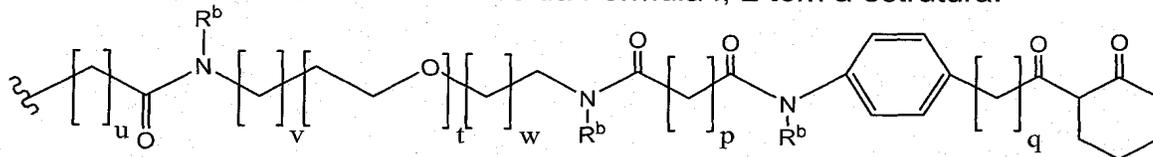


Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída.

20

Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

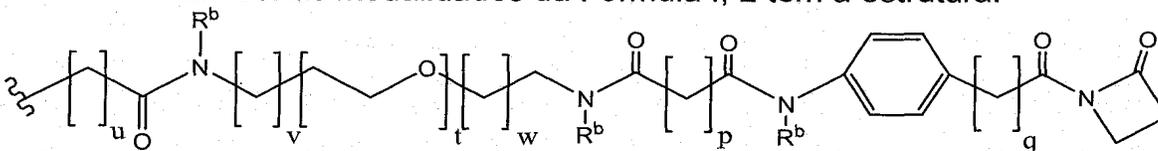
Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



5 Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída.

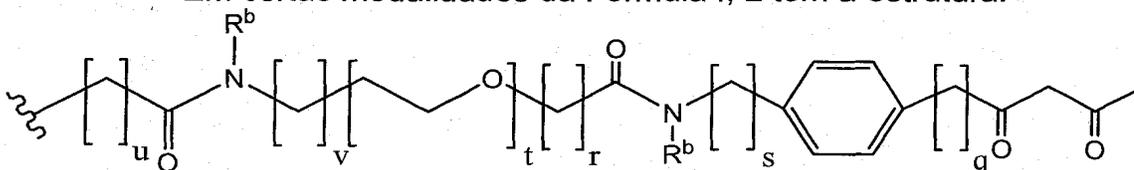
10 Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



15 Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

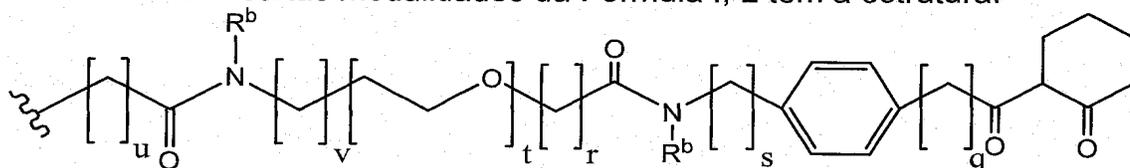
Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2,

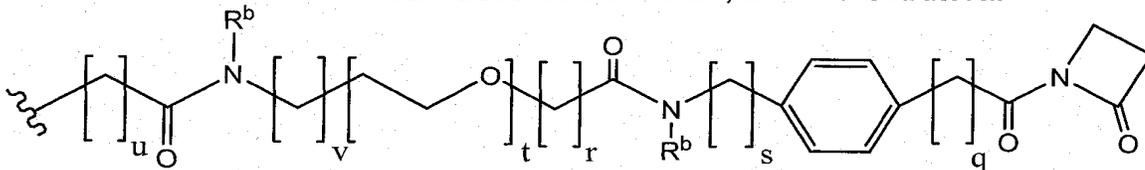
- 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída.
- 5 Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



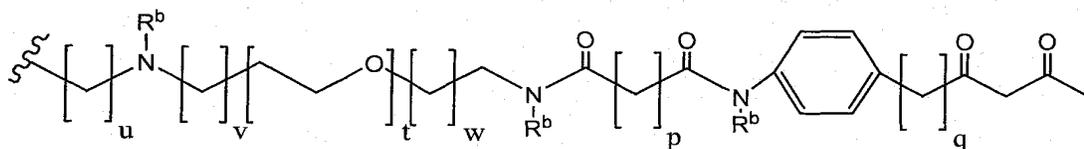
- Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆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

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



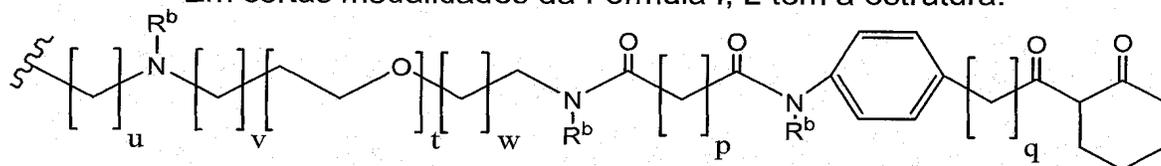
- Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída.
- 20 Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



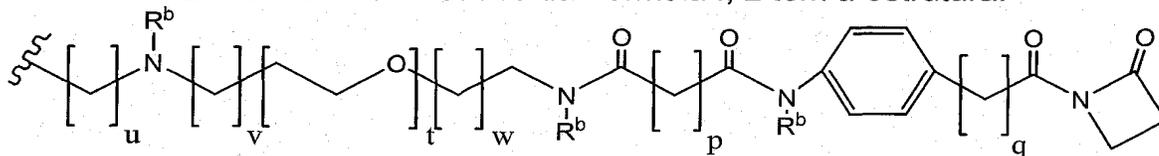
- Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída.
- 5 Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Ainda em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



- 10 Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída.
- 15 Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

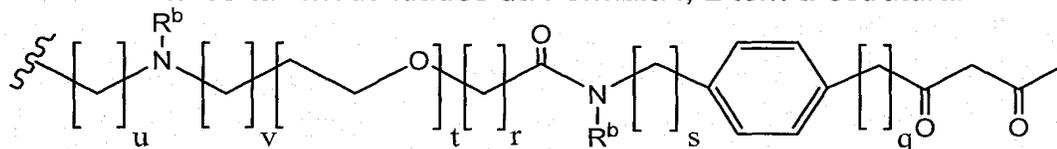
Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



- 20 Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em

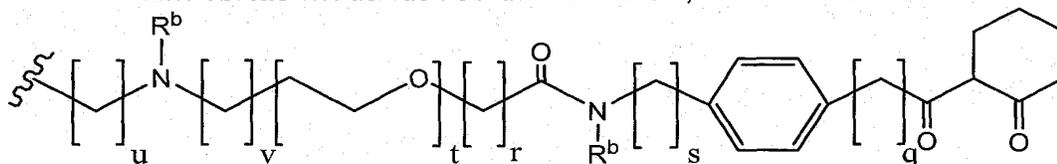
certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



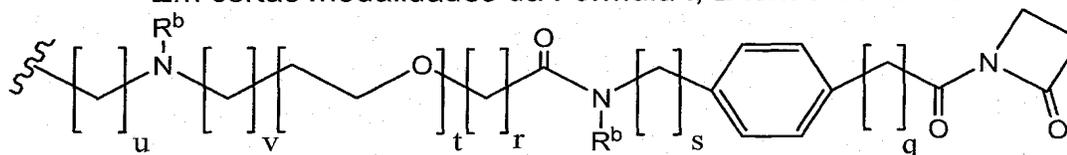
- 5 Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil-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

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



- 15 Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída.
- 20 Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

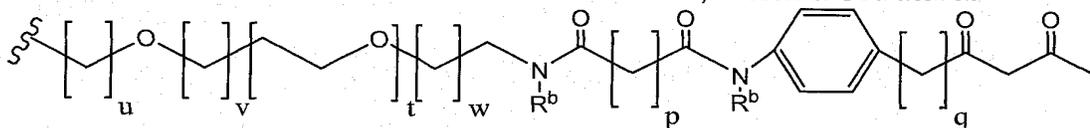
Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2,

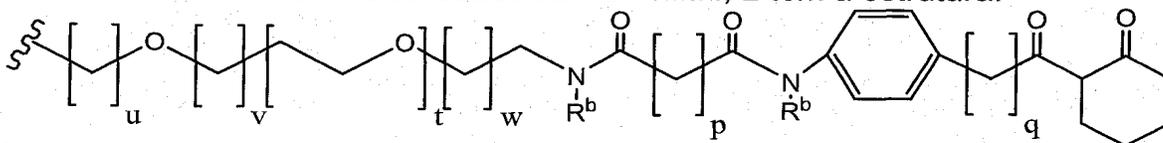
3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



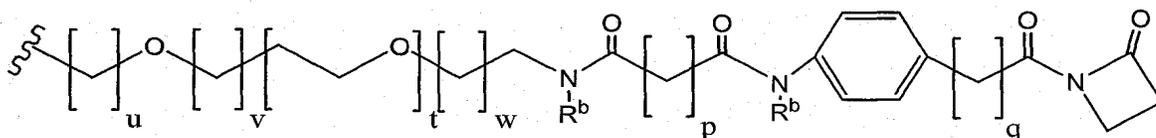
Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, or 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, or 3. Em ainda outras modalidades, u é 0 or 1; v é 0; t é 1 or 2; w é 1; p é 1 or 2; e q é 1 or 2.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



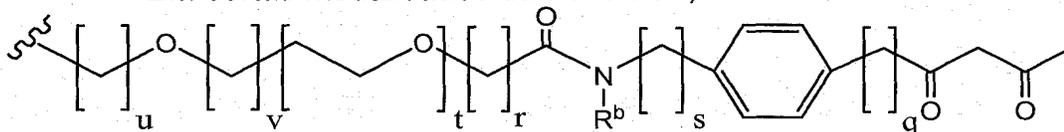
Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila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

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



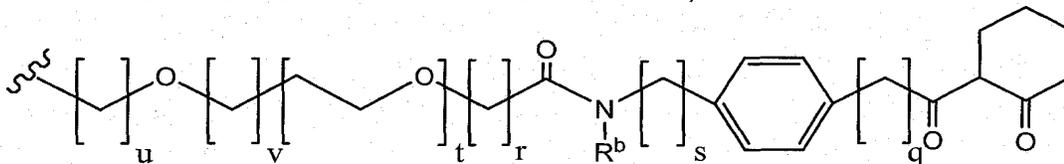
- Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



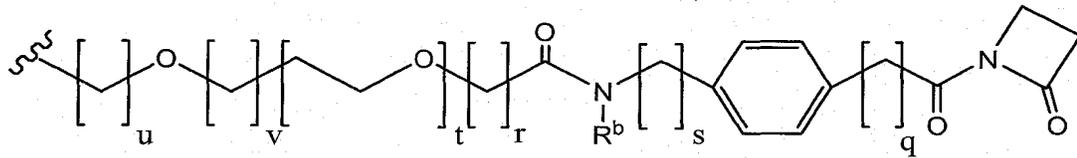
- Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



- Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

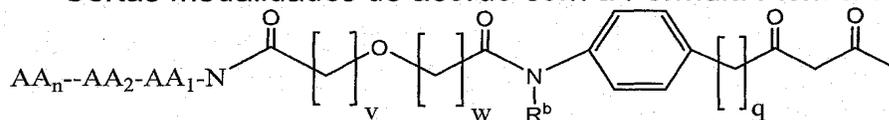
Em certas modalidades da Fórmula I, L tem a estrutura:



Em certas destas modalidades, u é 0, 1, 2, 3, 5, ou 5; v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, u é 0; v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, u é 0 ou 1; v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

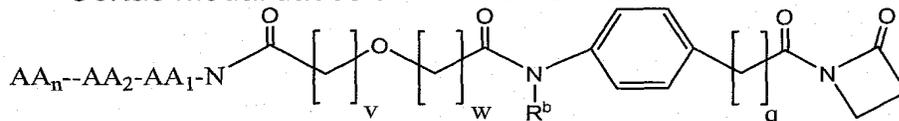
Como usado aqui a seguir, "AA₁-AA₂-AA_n" se refere a um agente alvo AA em que "AA₁" é o primeiro aminoácido na sequência do agente alvo AA, como medido a partir do término N, "AA₂" é o segundo aminoácido na sequência do agente alvo AA, como medido a partir do término N, e "AA_n" é o n^o aminoácido na sequência do agente alvo AA, como medido a partir do término N.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas modalidades, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 1, 2, ou 3; w é 1, 2, ou 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

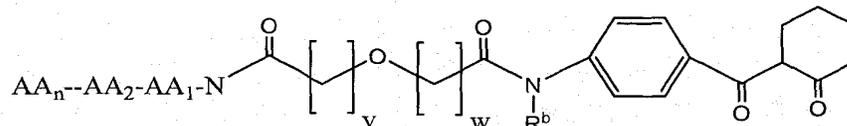
Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas modalidades, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogênio, substituída ou não-substituída C₁₋₁₀ alquila, substituída ou não-substituída C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila, ou substituída

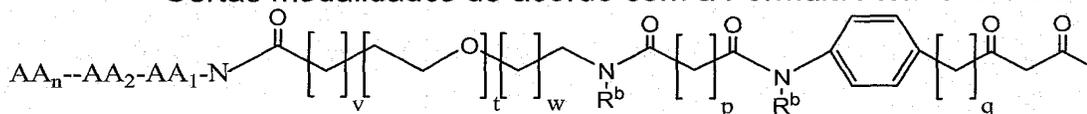
ída ou não-substituída aril- C_{0-6} alquil. Em certas modalidades, v é 1, 2, ou 3; w é 1, 2, ou 3; e q é 0, 1, 2, 3. Em algumas modalidades, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



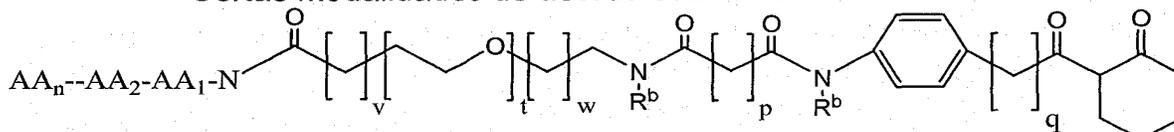
- 5 Em certas destas modalidades, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 1, 2, ou 3; w é 1, 2, ou 3; e q é 0, 1, 2, 3. Em algumas modalidades, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



- 15 Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

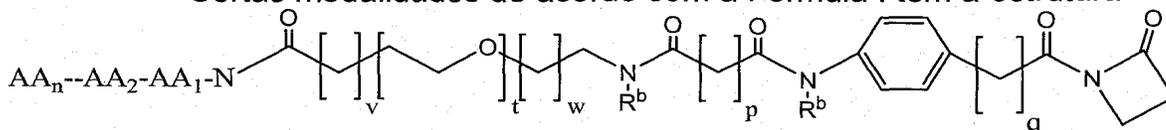
Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



- 20 Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em

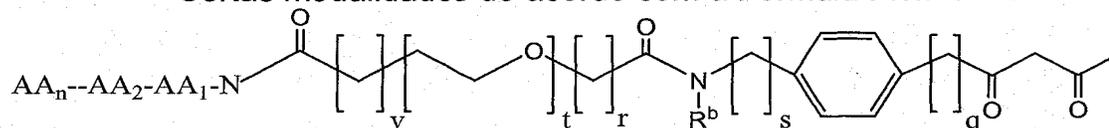
algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



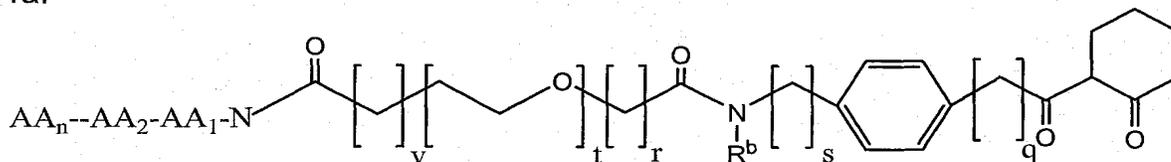
Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3, e em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

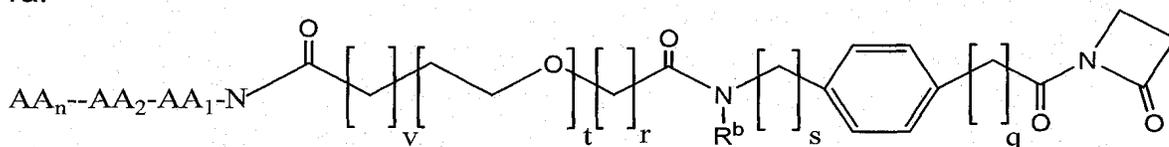
20 Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil-

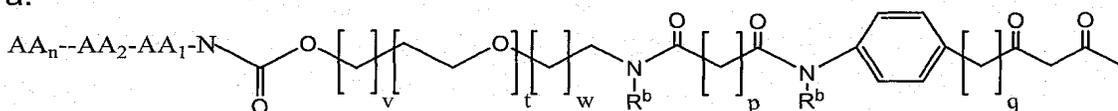
C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

5 Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



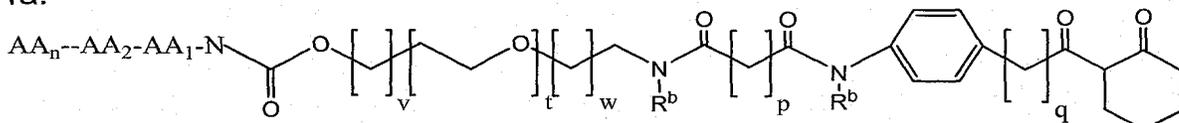
10 Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

15 Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



20 Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

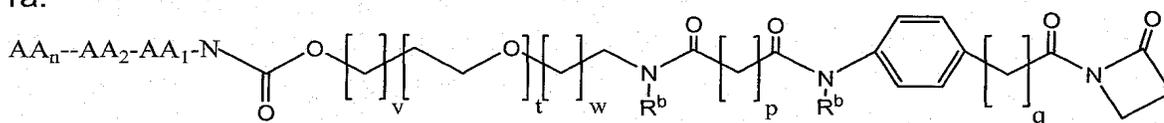
25 Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3,

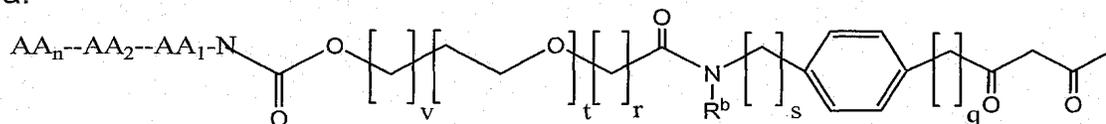
4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



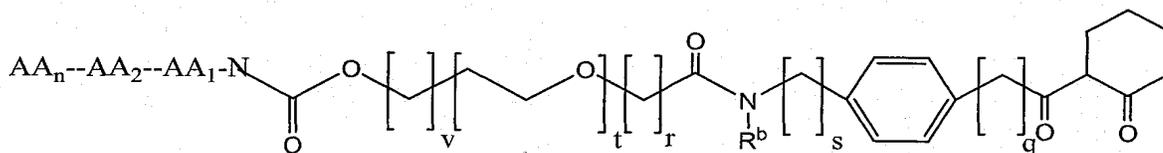
Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



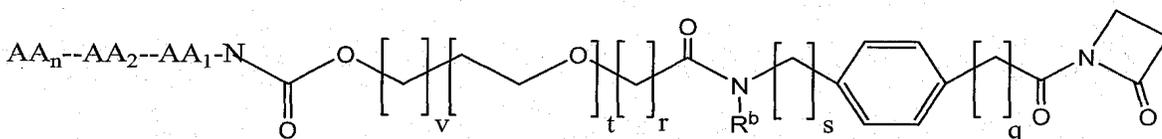
Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



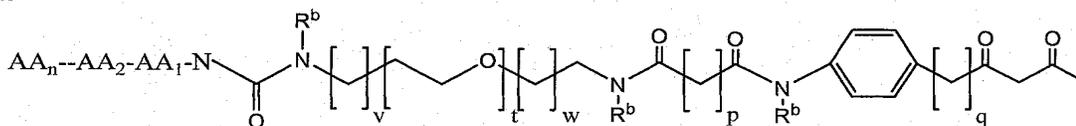
Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

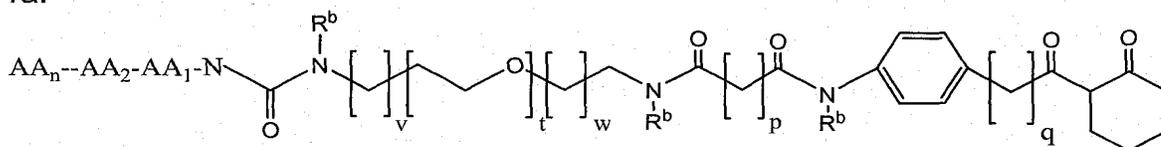
Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em

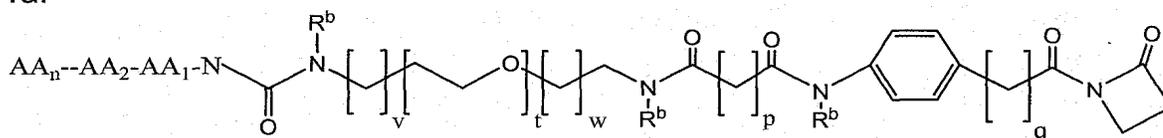
algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



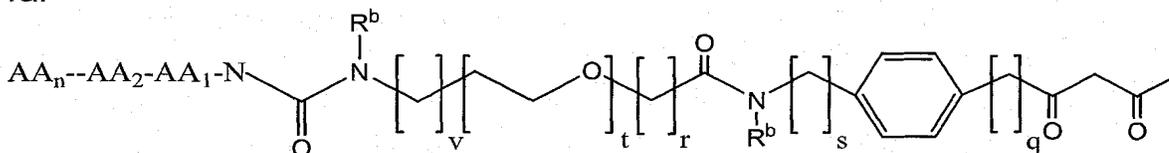
Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

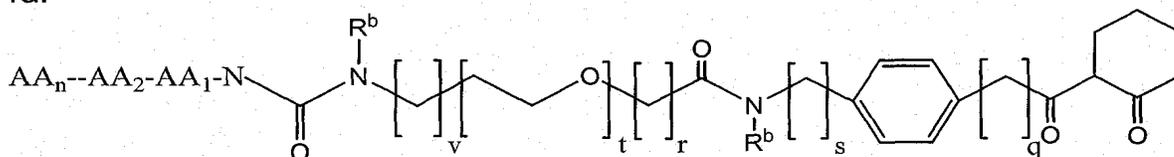
Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



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

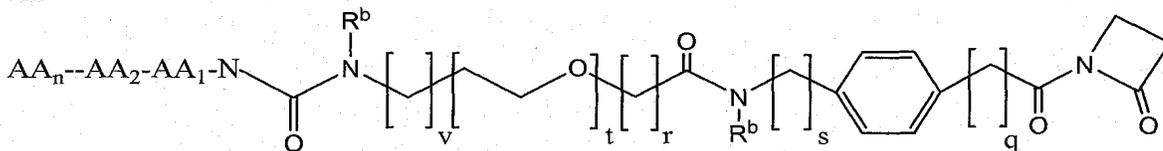
tuída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

5 Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



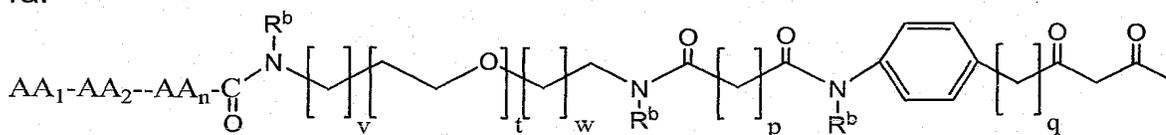
Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

15 Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



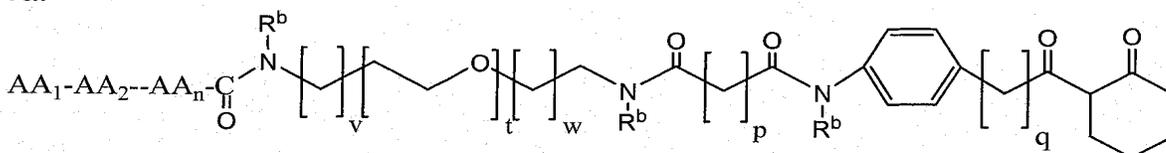
Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



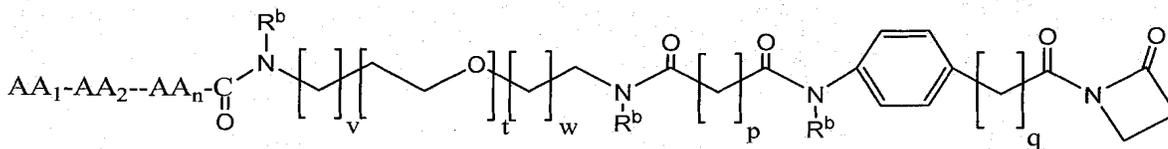
Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



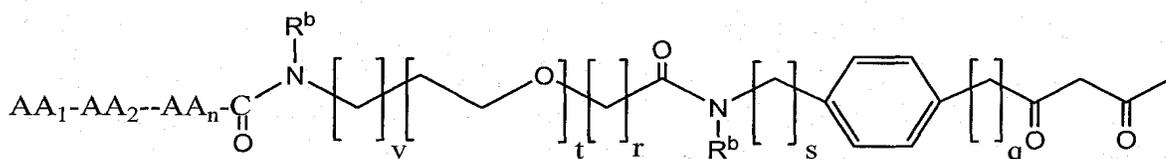
Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



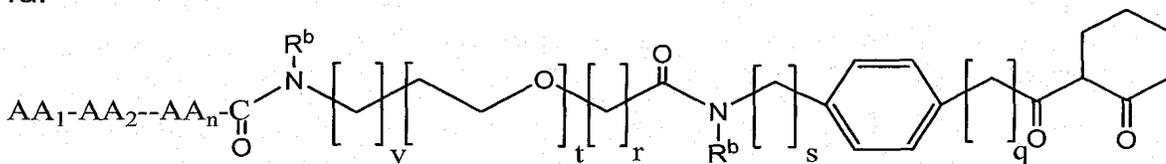
Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



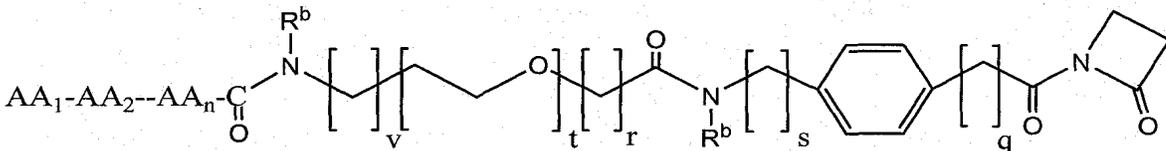
- Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



- Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

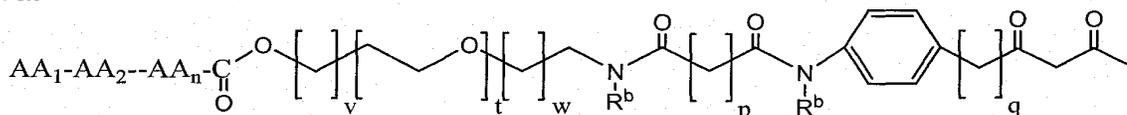
Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



- Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v

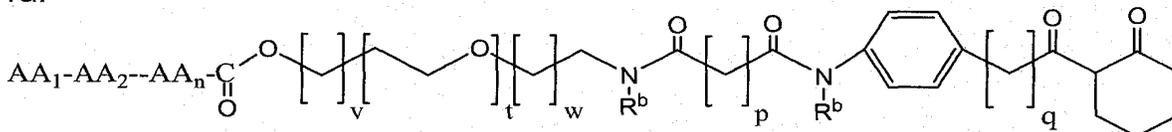
é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



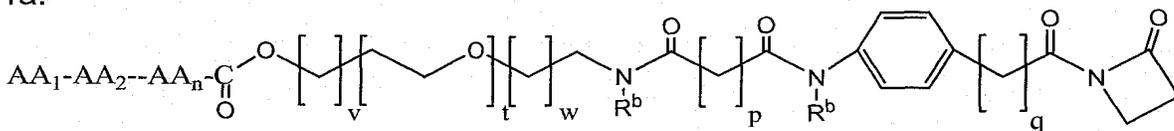
- 5 Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída.
- 10 Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



- 15 Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída.
- 20 Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

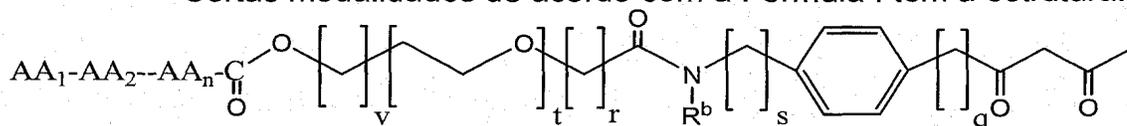
Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



- 25 Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída

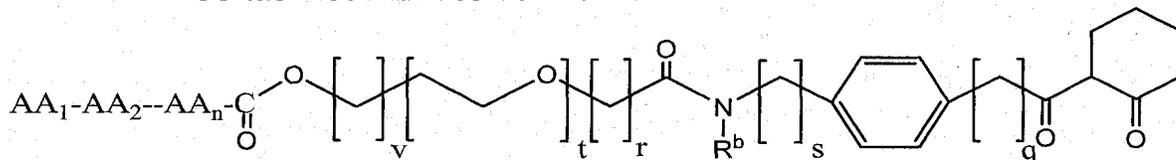
ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

5 Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



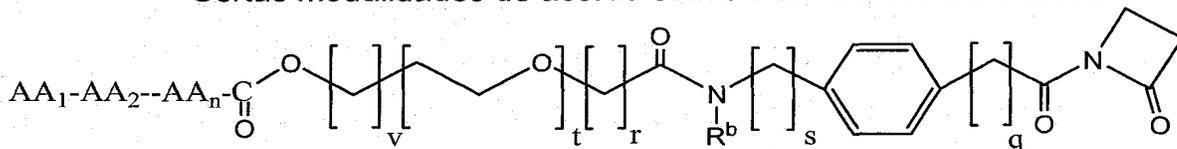
Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



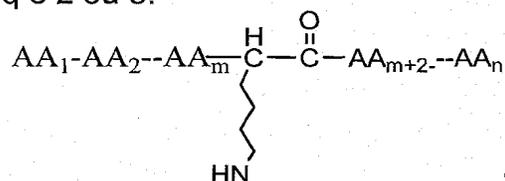
Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆

alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.



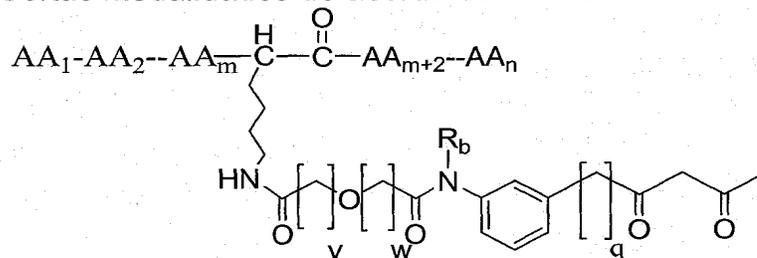
5

como usado aqui a seguir se

refere a um agente alvo AA em que "AA₁" é o primeiro aminoácido em uma sequência do agente alvo AA como medido a partir do término N, "AA₂" é o segundo aminoácido em uma sequência do agente alvo AA como medido a partir do término N, e "AA_n" é o n^o aminoácido em uma sequência do agente alvo AA como medido a partir do término N. O agente alvo ainda compreende um resíduo Lis em uma posição arbitrária m+1 como medido a partir do término N. Será apreciado que em adição à ligação a uma cadeia lateral Lis no corpo de um agente alvo AA, também seja possível se ligar a uma cadeia lateral Lis no término N ou no término C de um agente alvo AA.

15

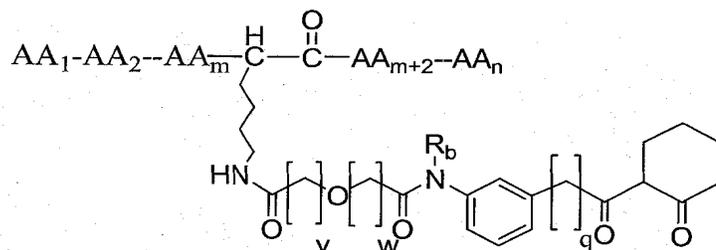
Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas modalidades, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; q é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R_b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou não-substituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 1, 2 ou 3; w é 1, 2 ou 3; e q é 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2, ou 3.

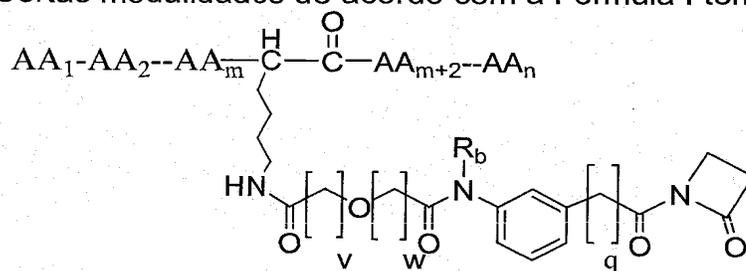
20

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



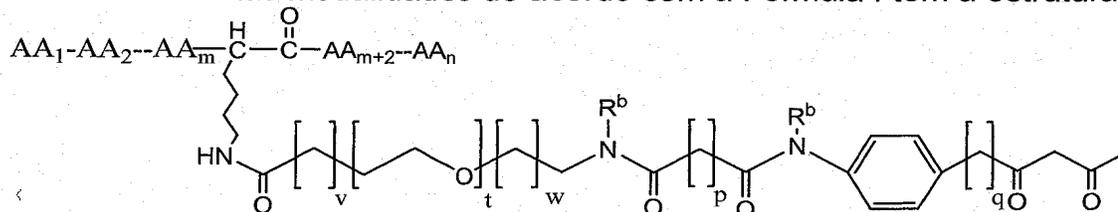
Em certas destas modalidades, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; q é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R_b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 1, 2 ou 3; w é 1, 2 ou 3; e q é 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2, ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em certas destas modalidades, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; q é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R_b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou não-substituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou não-substituída. Em certas modalidades, v é 1, 2 ou 3; w é 1, 2 ou 3; e q é 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2, ou 3.

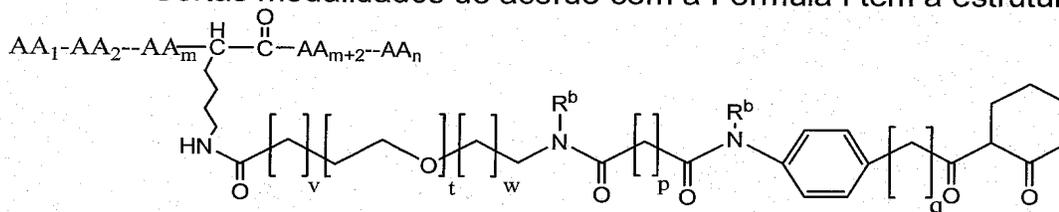
Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e R_b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída,

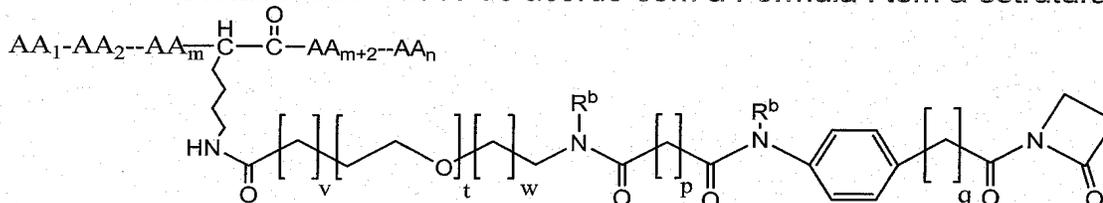
ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



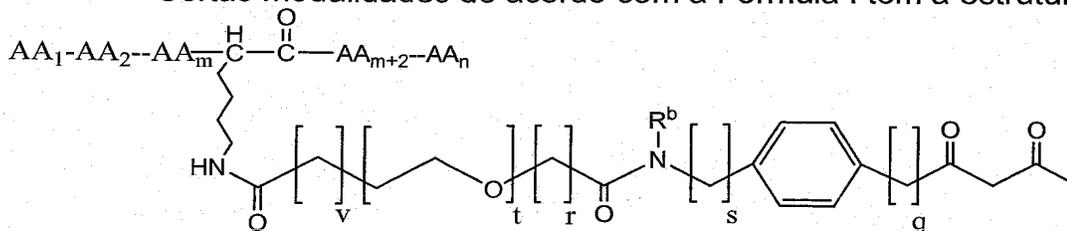
- 5 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



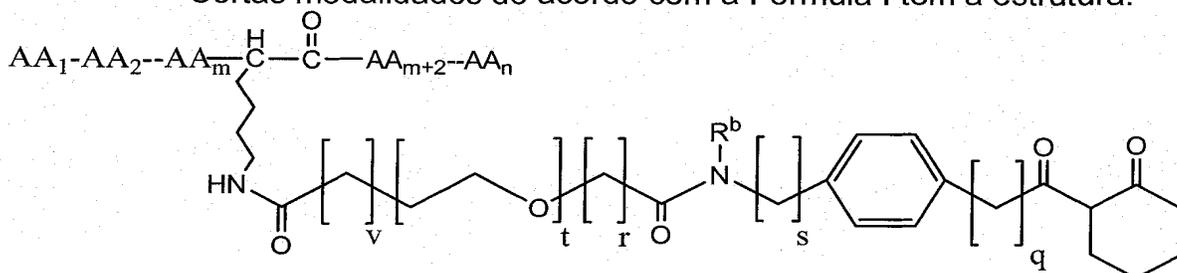
- 15 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2 ou 3; e R^b em cada ocorrência é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2, w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

- 20 Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



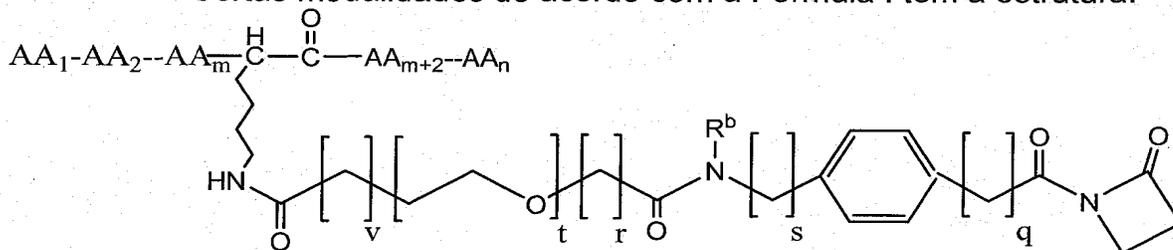
Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

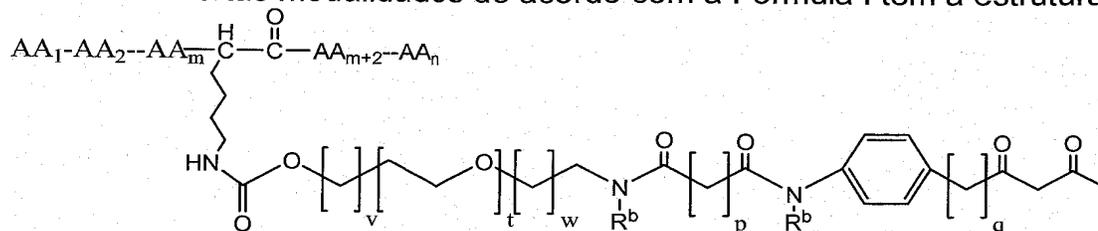
Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1

ou 2; e q é 2 ou 3.

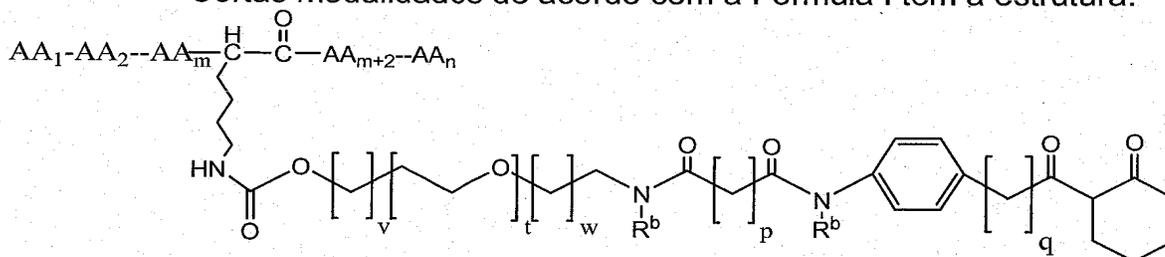
Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

10

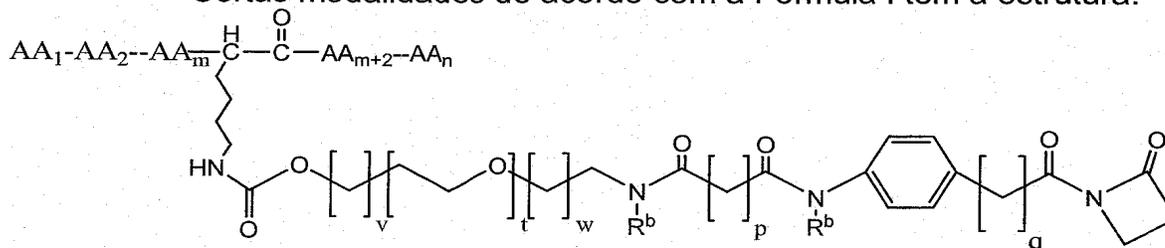
Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

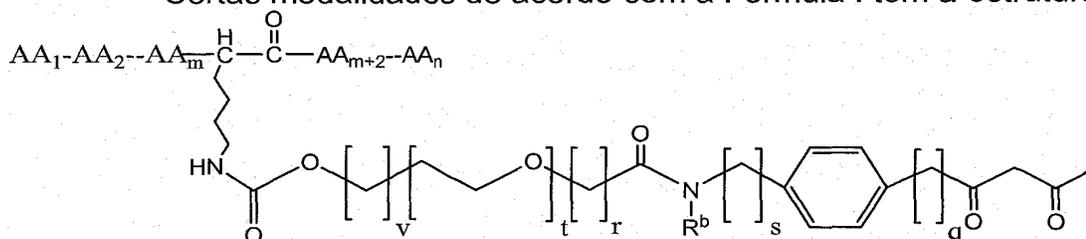
15

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



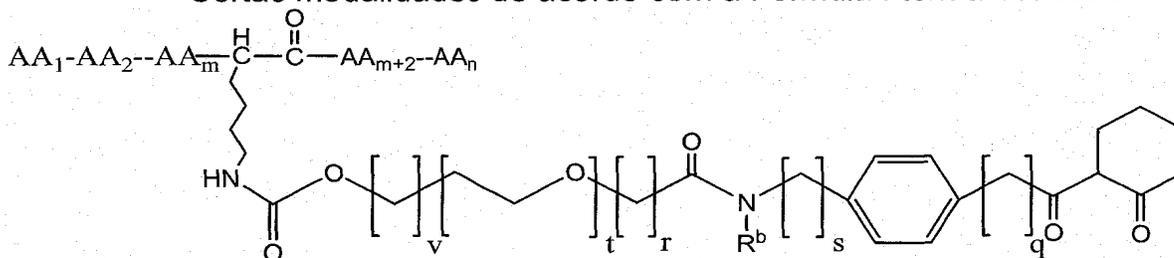
Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2 ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



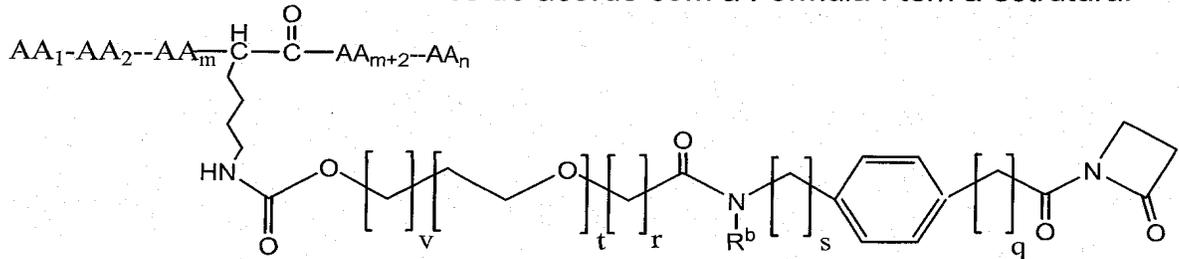
Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



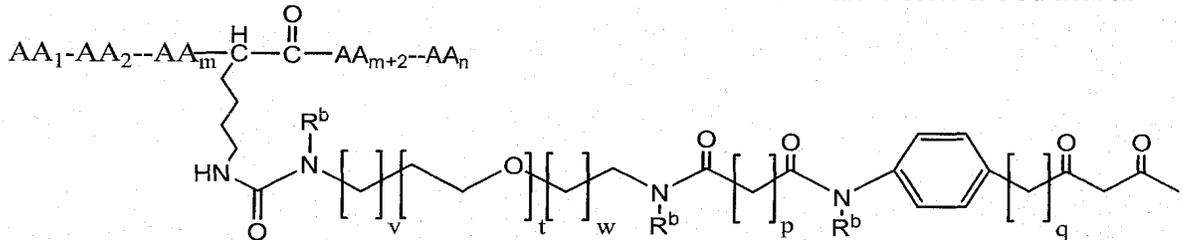
Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



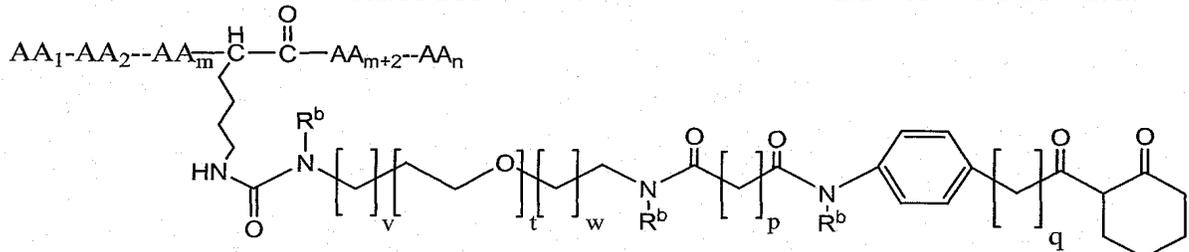
Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2 ou 3; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:

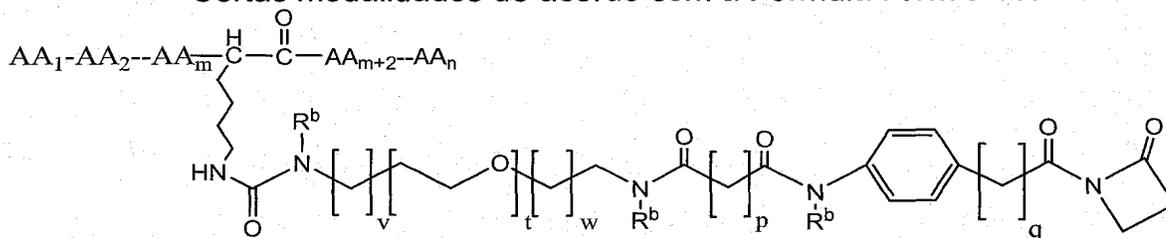


Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2,

3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades v é 0;

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

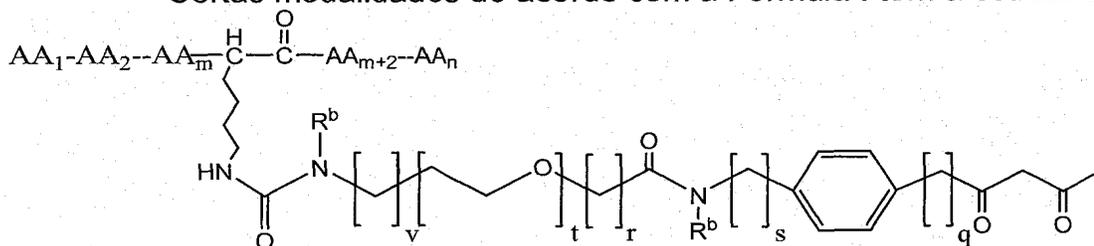
Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2 ou 3; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em

10 cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

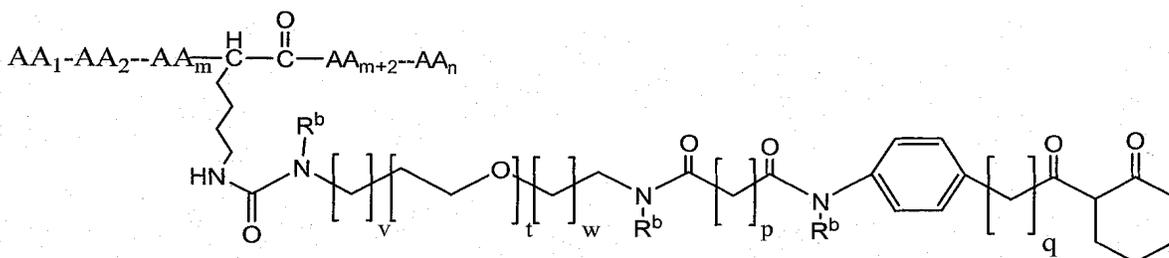
15 Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é

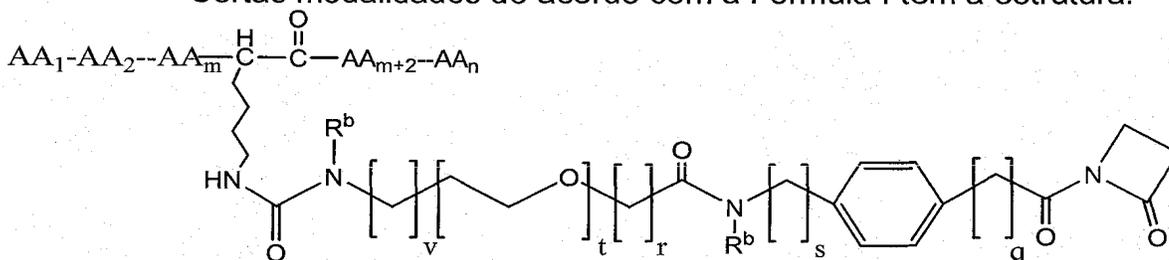
20 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula I têm a estrutura:



Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2 ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

A administração de um Composto alvo AA para um indivíduo imunocompetente pode resultar na produção de anticorpos contra o conjugado. Tais anticorpos podem ser direcionados para a região variável, incluindo o anticorpo idiotipo, como também para o agente alvo ou qualquer ligante usado para conjugar o agente alvo ao anticorpo. A redução da imunogenicidade de um composto alvo AA pode ser realizada através de métodos bem-conhecidos na técnica, tais como ligando os espacejadores baseados

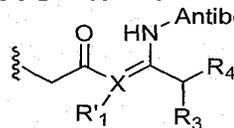
em (PEG) de polietileno glicol de cadeia longa e similares ao composto alvo AA. PEG de cadeia longa e outros polímeros são conhecidos por sua capacidade de mascarar epítomos estrangeiros, resultando em imunogenicidade reduzida de proteínas terapêuticas que exibem epítomos estrangeiros (N.V. Katre, J. Immunol. 144:209-213 (1990); G.E. Francis *et al.*, Int. J. Hematol. 68:1-18 (1998). Alternativamente, ou em adição, para o indivíduo que foi administrado o conjugado anticorpo-agente de marcação conjugado pode ser administrado um imunossupressor tal como ciclosporina A, anticorpo anti-CD3, e similares.

Em uma modalidade, um composto alvo AA é como mostrado pela Fórmula II, e inclui estereoisômeros, tautômeros, solvatos, profármacos e sais dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

Anticorpo – L' – [agente alvo AA] (II)

Em compostos de Fórmula II, [agente alvo AA] é definido como na Fórmula I. L' é uma porção de ligante que liga um anticorpo ao agente alvo e tendo a fórmula –X-Y-Z'-. Em compostos de Fórmula II, X e Y são definidos como na Fórmula I, e anticorpo é um anticorpo como definido aqui a seguir. As Figuras 10 e 11, respectivamente, ilustram o mecanismo de adição de uma cadeia lateral nucleofílica reativa em um sítio de combinação de um anticorpo às porções Z ilustradas nas Figuras 8 e 9.

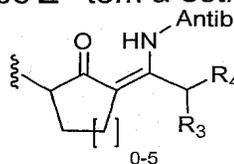
Em certas modalidades, em que o Anticorpo é um anticorpo catalítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

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

Em certas modalidades, em que o anticorpo é um anticorpo catalítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:

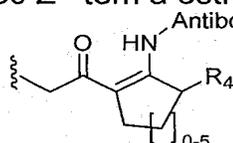


[legenda:] anticorpo

em que anticorpo HN- refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no sítio de combinação de um anticorpo que porta um grupo amino.

Em certas modalidades, em que o anticorpo é um anticorpo ca-

5 talítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:

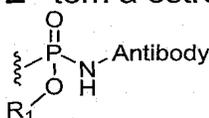


[legenda:] Anticorpo

em que anticorpo HN- refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no sítio de combinação de um anticorpo que porta um grupo amino.

Em certas modalidades, em que o anticorpo é um anticorpo ca-

10 talítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:

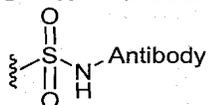


[legenda:] Anticorpo

em que o anticorpo refere-se a uma cadeia lateral no sítio de combinação de um anticorpo que porta um grupo amino.

Em certas modalidades, em que o anticorpo é um anticorpo ca-

15 talítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:

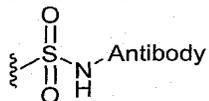


[legenda:] Anticorpo

em que anticorpo HN refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no sítio de combinação de um anticorpo portando um grupo amino.

Em certas modalidades, em que o anticorpo é um anticorpo ca-

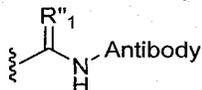
20 talítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

em que anticorpo HN refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no sítio de combinação de um anticorpo portando um grupo amino.

Em certas modalidades, em que o anticorpo é um anticorpo catalítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:

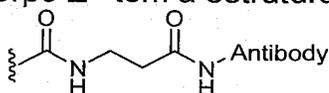


[legenda:] Anticorpo

em que anticorpo HN refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no sítio de combinação de um anticorpo portando um grupo amino.

5

Em certas modalidades, em que o anticorpo é um anticorpo catalítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:

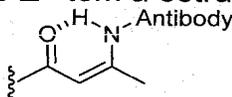


[legenda:] Anticorpo

em que Anticorpo NH refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no sítio de combinação de um anticorpo que porta um grupo amino.

10

Em certas modalidades, em que o anticorpo é um anticorpo catalítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:

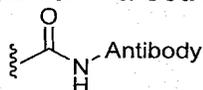


[legenda:] Anticorpo

em que Anticorpo NH refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no sítio de combinação de um anticorpo portando um grupo amino.

15

Em certas modalidades, em que o anticorpo é um anticorpo catalítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:

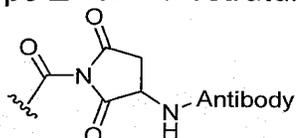


[legenda:] Anticorpo

em que Anticorpo NH refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no sítio de combinação de um anticorpo portando um grupo amino.

20

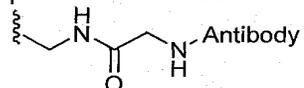
Em certas modalidades, em que o anticorpo é um anticorpo catalítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

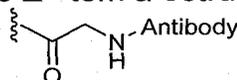
em que Anticorpo NH refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no sítio de combinação de um anticorpo portando um grupo amina.

Em certas modalidades, em que o anticorpo é um anticorpo catalítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:



- 5 em que Anticorpo NH refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no sítio de combinação de um anticorpo portando um grupo amina.

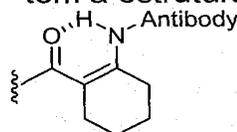
Em certas modalidades, em que o anticorpo é um anticorpo catalítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

- 10 em que Anticorpo NH refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no sítio de combinação de um anticorpo que porta um grupo amina.

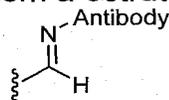
Em certas modalidades, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

- 15 em que Anticorpo NH refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no sítio de combinação de um anticorpo portando um grupo amina.

Em certas modalidades, em que Anticorpo é um anticorpo catalítico de aldolase, o anticorpo Z'- tem a estrutura:



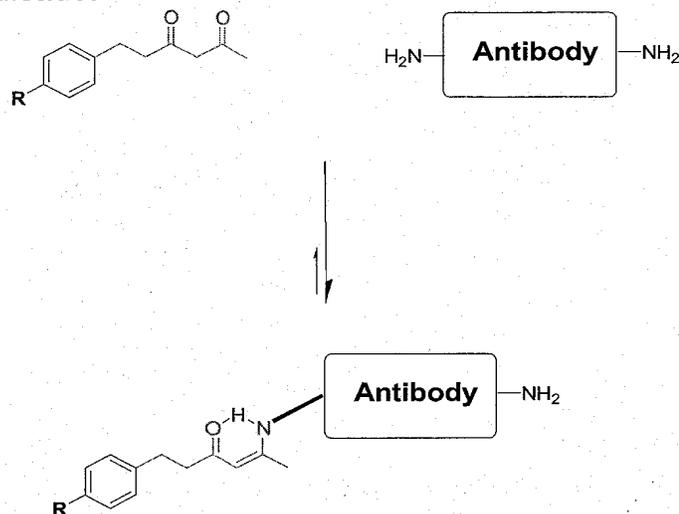
[legenda:] Anticorpo

- 20 em que Anticorpo NH refere-se a uma cadeia lateral arbitrária no sítio de combinação de um anticorpo que porta um grupo amina.

Em compostos que têm a Fórmula II, Z' é uma porção de ligação compreendendo uma ligação covalente e 0 a 20 átomos de carbono aos quais o Anticorpo é ligado. Isto é mostrado abaixo no caso em que o ligante

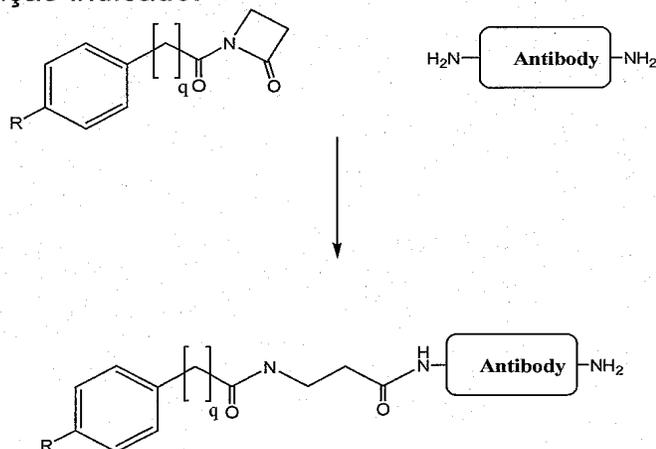
- 25 tem uma porção de dicetona como o grupo reativo e a ligação ocorre com o

grupo amino de cadeia lateral de um resíduo de lisina em um sítio de combinação de anticorpo. O Anticorpo é mostrado esquematicamente como um bivalente com uma cadeia lateral de aminoácido reativo para cada sítio de combinação indicado.



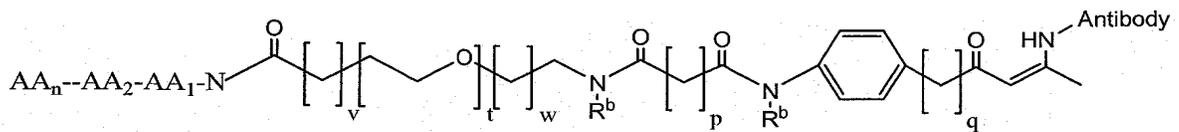
5 [legendas:] Anticorpo

Outra modalidade mostrada abaixo é para o caso em que o ligante tem uma porção de beta lactama como o grupo reativo e a ligação ocorre com o grupo amino de cadeia lateral de um resíduo de lisina em um sítio de combinação de anticorpo. O Anticorpo é mostrado esquematicamente como bivalente com uma cadeia lateral de aminoácido reativo para cada sítio de combinação indicado.



[legendaas:] Anticorpo

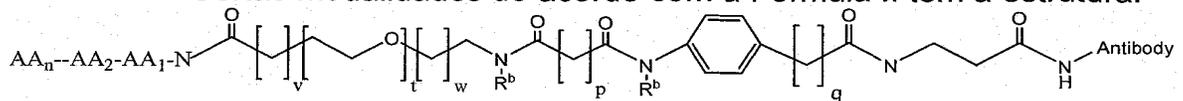
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

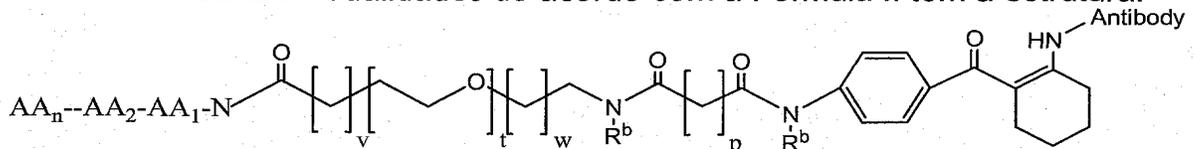
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



10 [legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

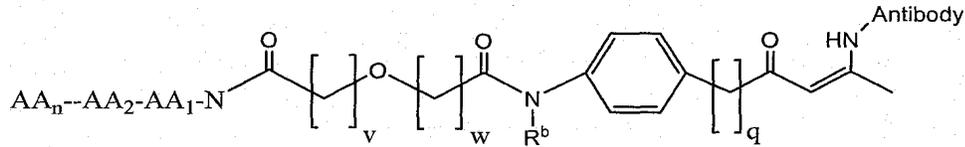


[legenda:] Anticorpo

20 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1

ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

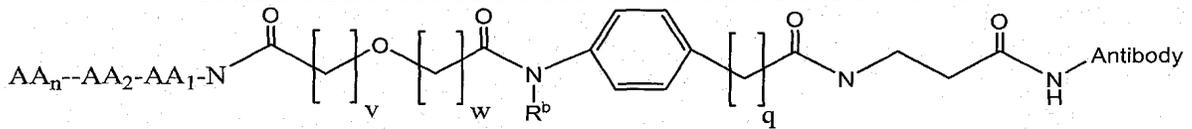


[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, *v* é 1, 2, 3, 4, ou 5; *w* é 1, 2, 3, 4, ou 5; *q* é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, *v* é 1, 2, ou 3; *w* é 1, 2, ou 3; e *q* é 0, 1, 2, 3. Em algumas modalidades, *v* é 1 ou 2; *w* é 1 ou 2; e *q* é 1 ou 2.

10

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

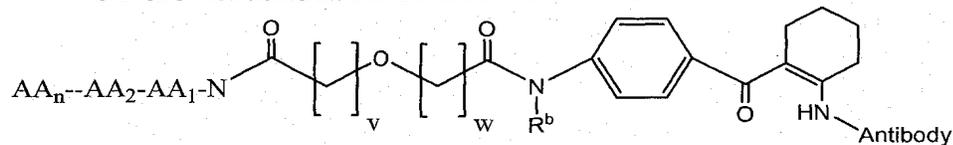


[legenda:] Anticorpo

15

Em algumas destas modalidades, *v* é 1, 2, 3, 4, ou 5; *w* é 1, 2, 3, 4, ou 5; *q* é 0, 1, 2 ou 3; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, *v* é 1, 2, ou 3; *w* é 1, 2, ou 3; e *q* é 0, 1, 2, 3. Em algumas modalidades, *v* é 1 ou 2; *w* é 1 ou 2; e *q* é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

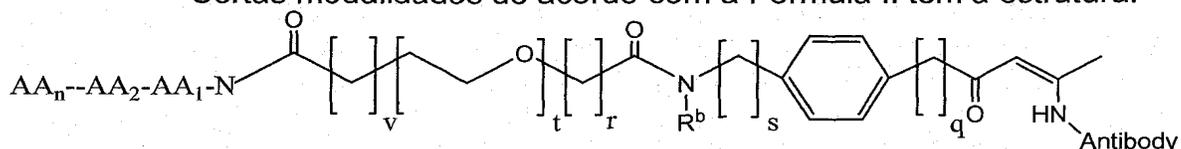


[legenda:] Anticorpo

20

Em algumas destas modalidades, *v* é 1, 2, 3, 4, ou 5; *w* é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, *v* é 1, 2, ou 3; e *w* é 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, *v* é 1 ou 2 e *w* é 1 ou 2.

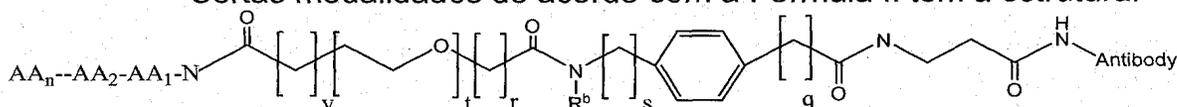
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

- Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou alquil aril-C₀₋₆ substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2 ou 3. Em algumas modalidades v é 0; t é 1, 2 ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

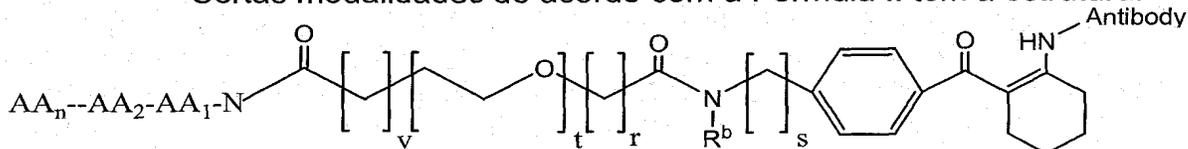
- 10 Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legnda:] Anticorpo

- Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou alquil aril-C₀₋₆ substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

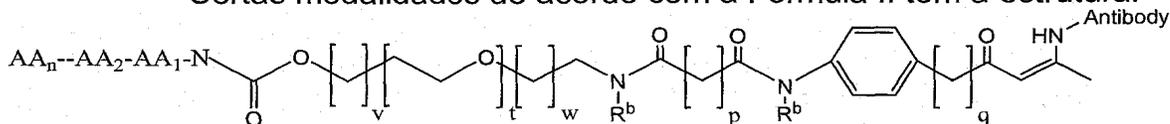


20 [legenda:] Anticorpo

- Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou alquil aril-C₀₋₆ substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas modali-
- 25

dades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

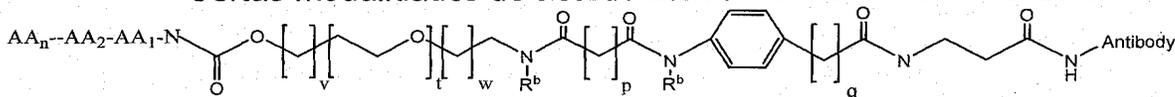
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

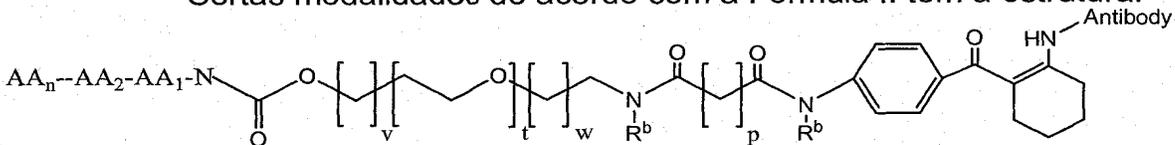
10 Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

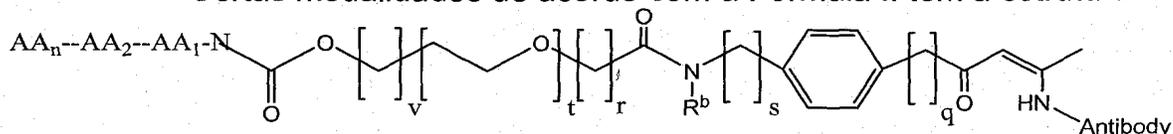


20 [legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é

1 ou 2.

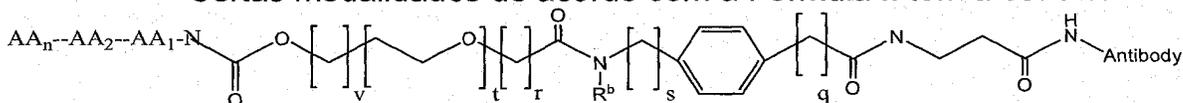
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

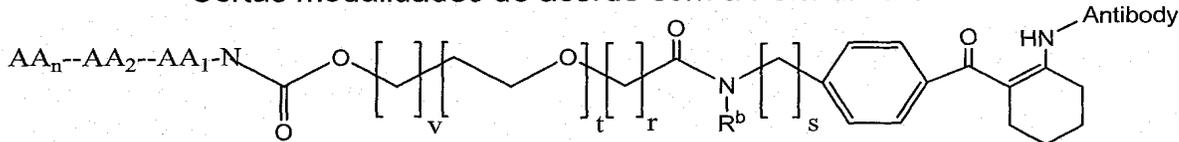
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

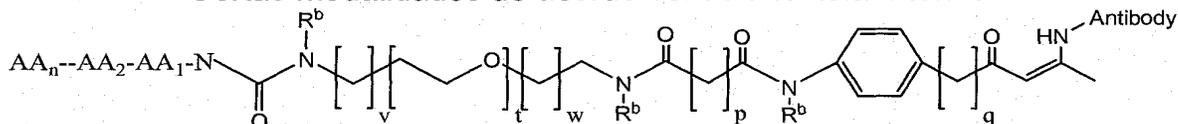


[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila

substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

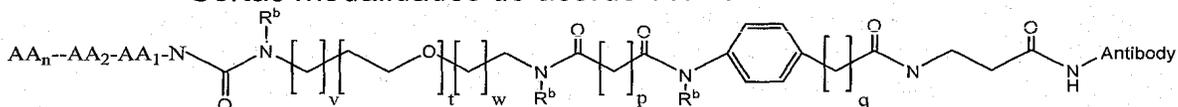


5 [legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

10

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

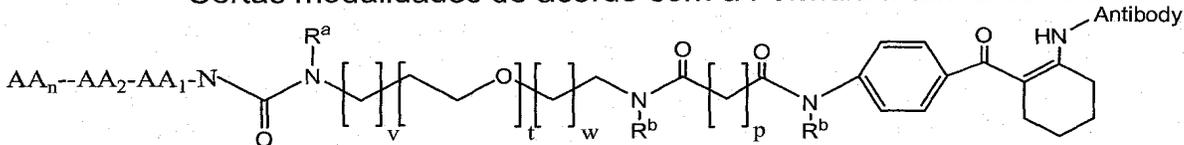


[legenda:] Anticorpo

15 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

20

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

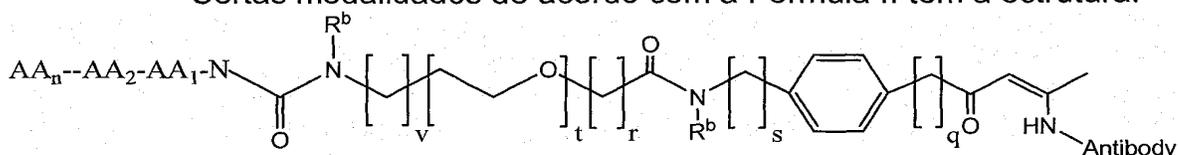


[legenda:] Anticorpo

25 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência

é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

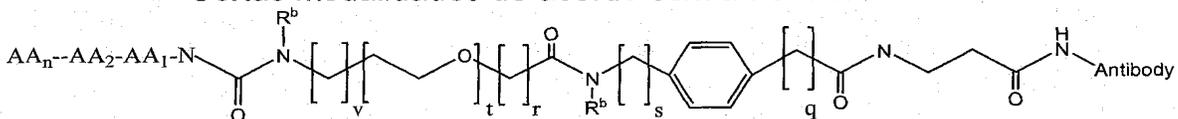
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legnda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

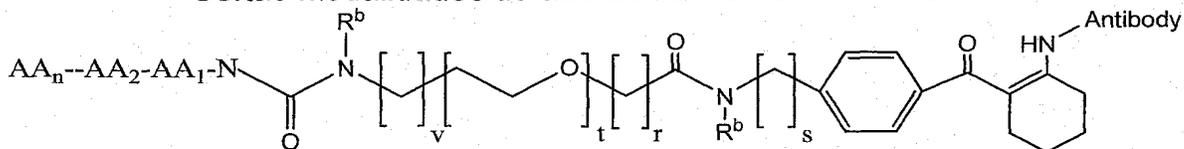
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

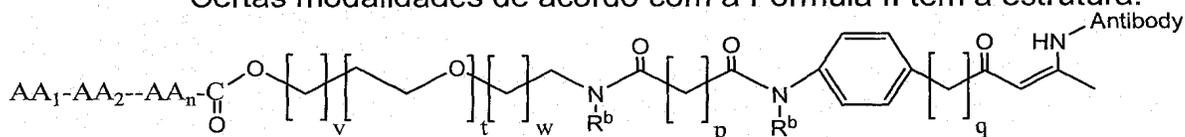
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

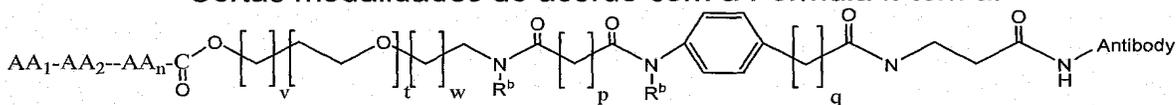
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



10 [legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

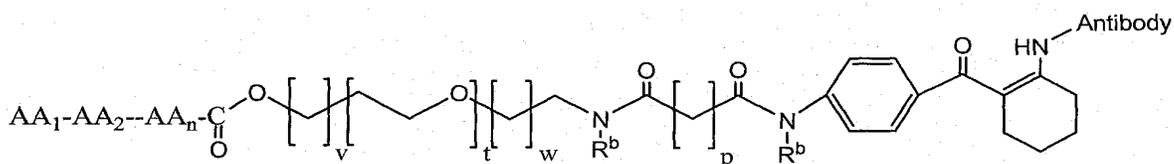
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a:



[legenda:] Anticorpo

20 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

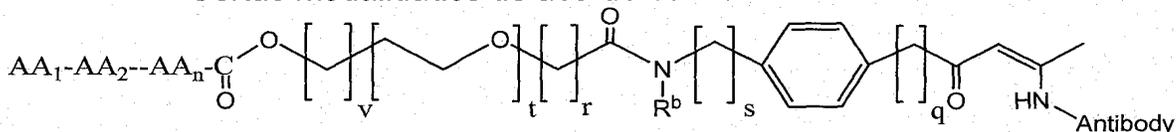
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

- Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

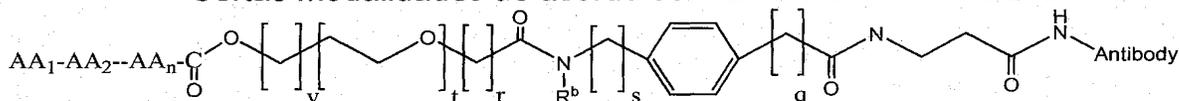
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



10 [legenda:] Anticorpo

- Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

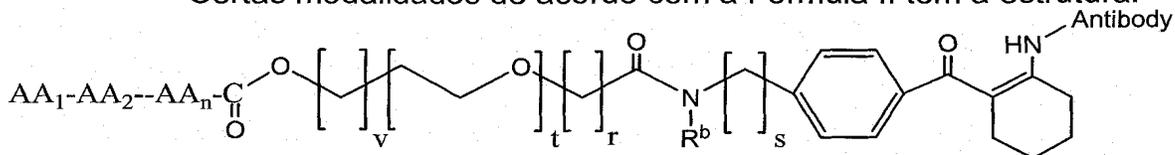


[legenda:] Anticorpo

- 20 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1
- 25

ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

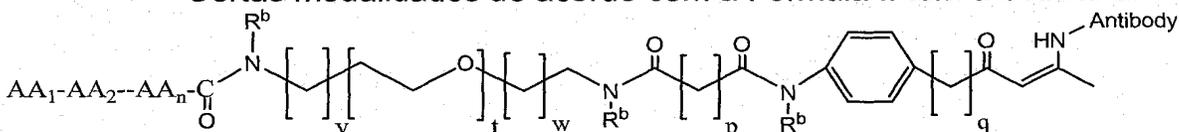


[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

10

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

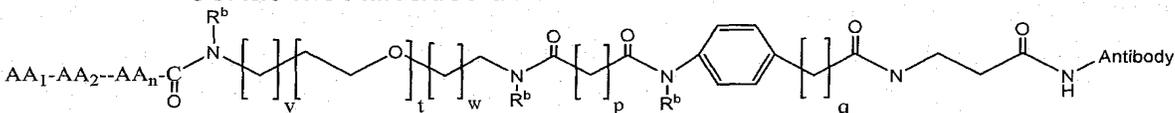


[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

15

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



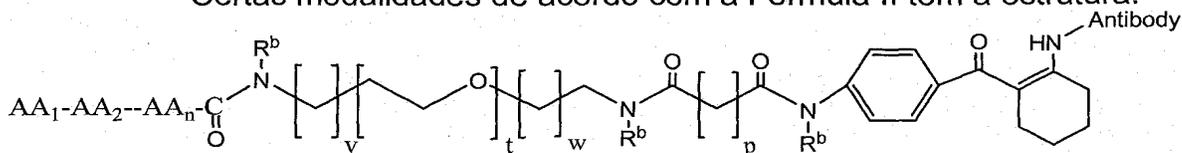
20 [legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é

25

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

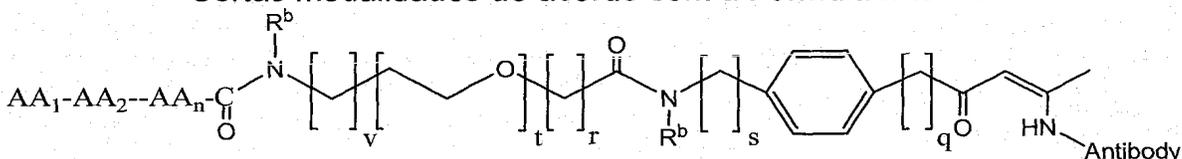
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

5 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5,
10 ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

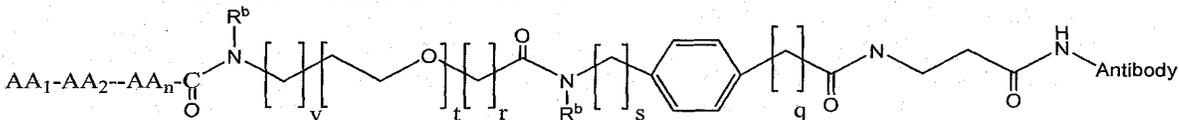
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

15 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades,
20 v é 0; t é 1, 2, ou 3; r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

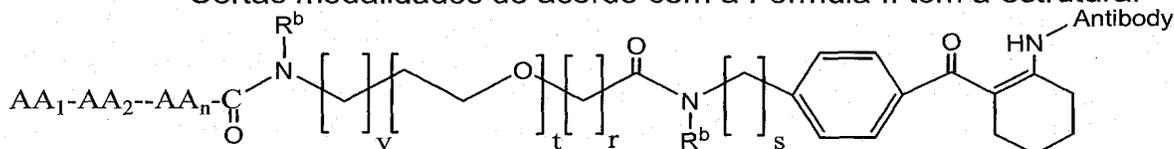


[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b

em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3 e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

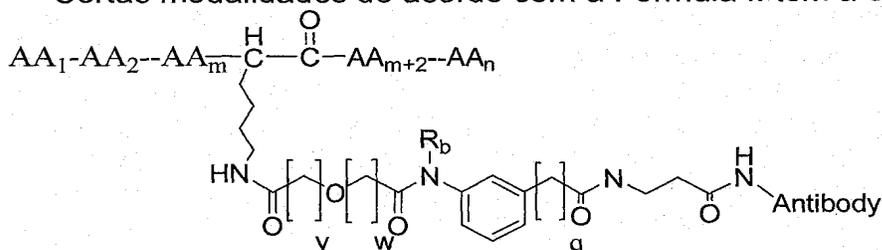
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

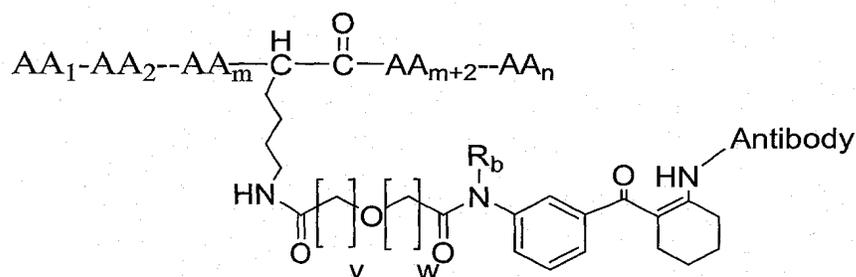
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; q é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R_b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 1, 2 ou 3; w é 1, 2 ou 3; e q é 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2, ou 3.

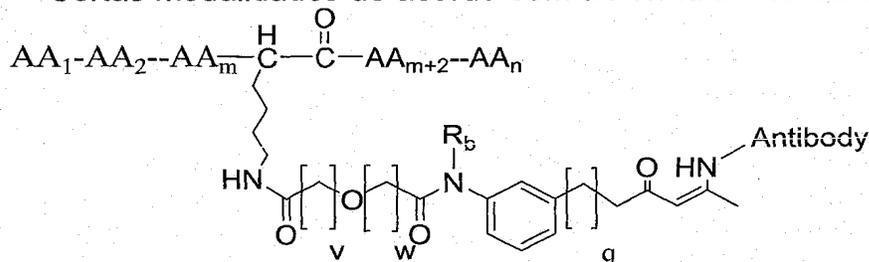
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

- Em algumas destas modalidades, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; e w é 1, 2, 3, 4, 5; e R_b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 1, 2 ou 3; e w é 1, 2 ou 3. Em algumas modalidades, v é 1 ou 2; e w é 1 ou 2.

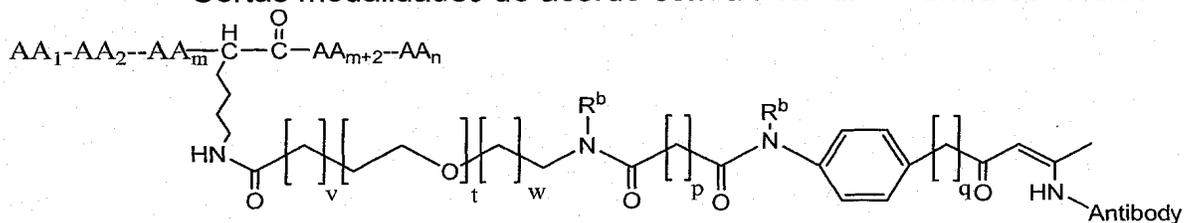
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

- Em algumas destas modalidades, v é 1, 2, 3, 4, ou 5; w é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; q é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R_b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 1, 2 ou 3; w é 1, 2 ou 3; e q é 1, 2, ou 3.
- Em algumas modalidades, v é 1 ou 2; w é 1 ou 2; e q é 2, ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

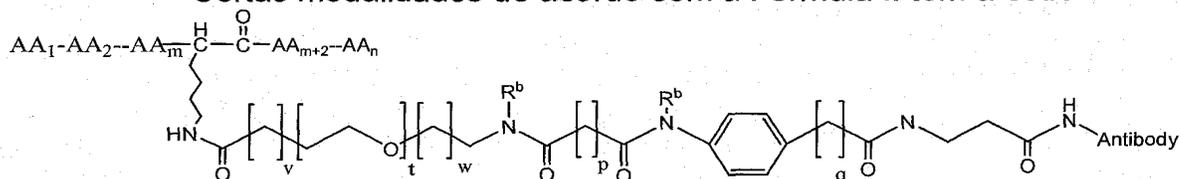


[legenda:] Anticorpo

- Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2,

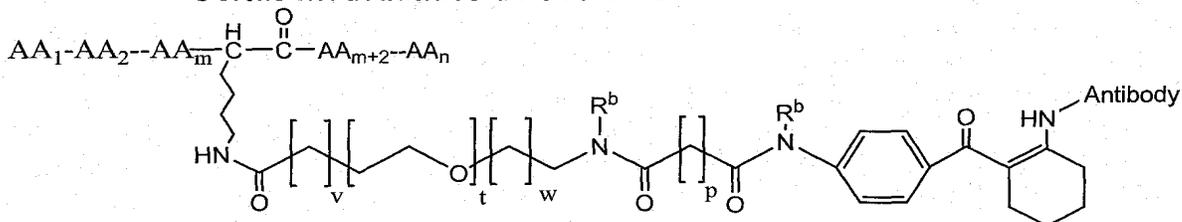
3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



10 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, substituída ou insubstituída C_{1-10} alquil, substituída ou insubstituída C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila, ou substituída ou insubstituída aril- C_{0-6} alquil. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

15 Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



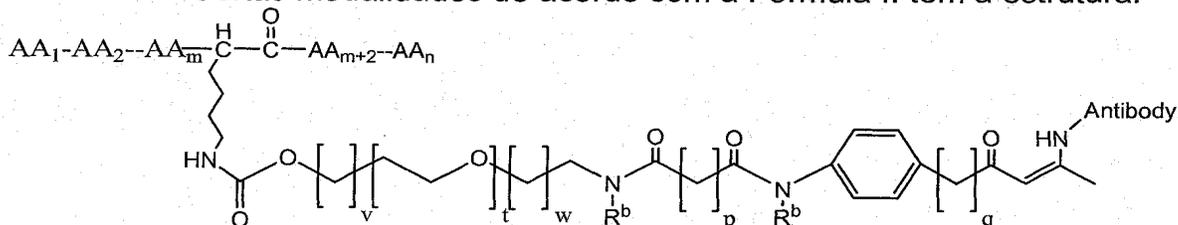
[legenda:] Anticorpo

20 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

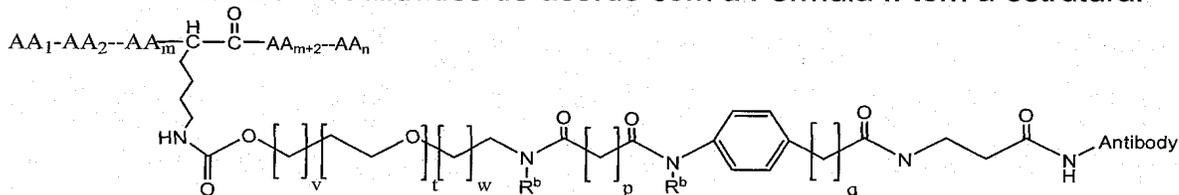
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

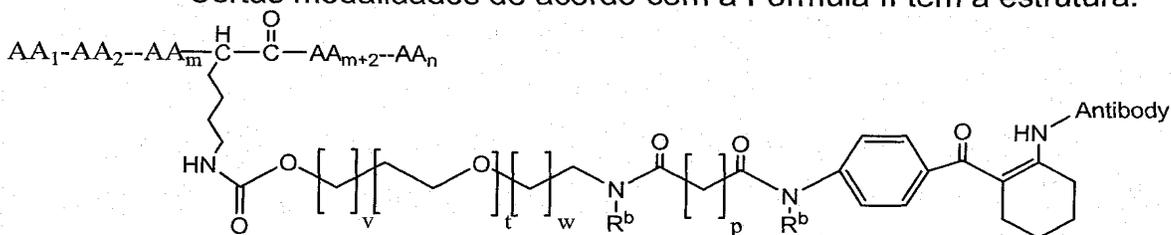
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

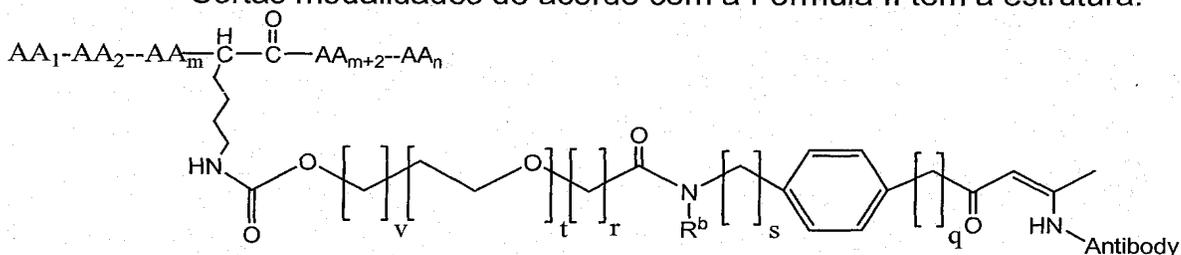


[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

10

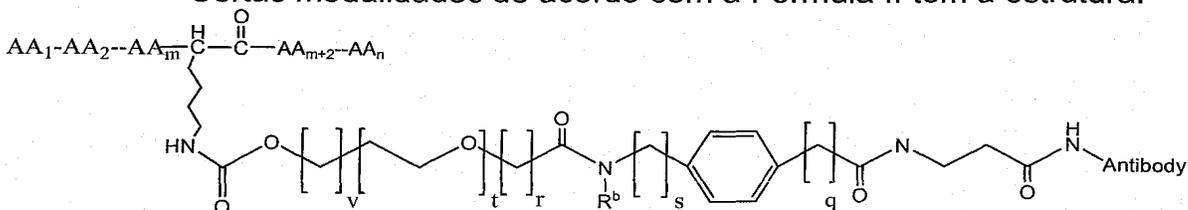
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, C₃₋₇ cicloalquil-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída, ou aril-C₀₋₆ alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

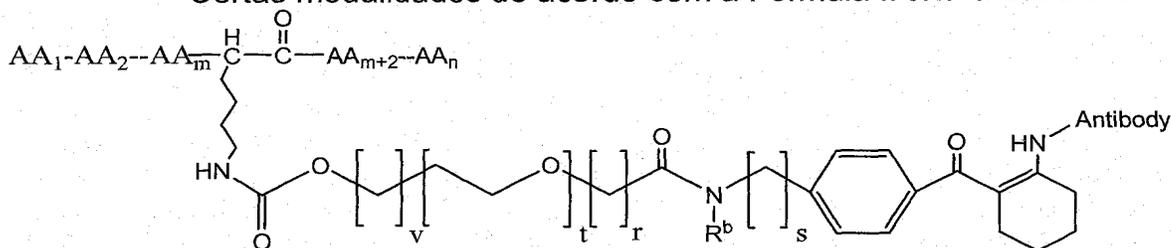
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

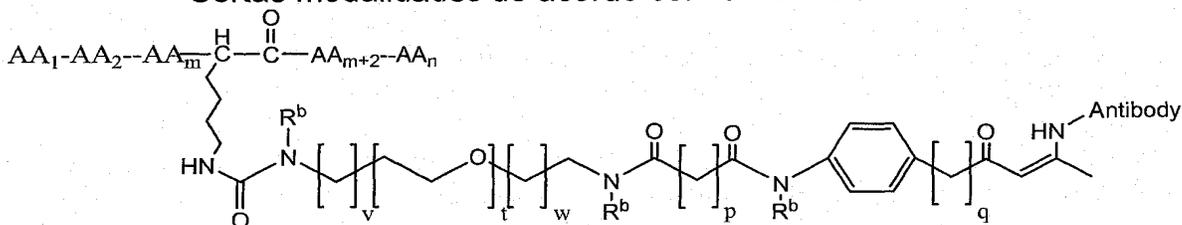
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



10 [legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b é hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:

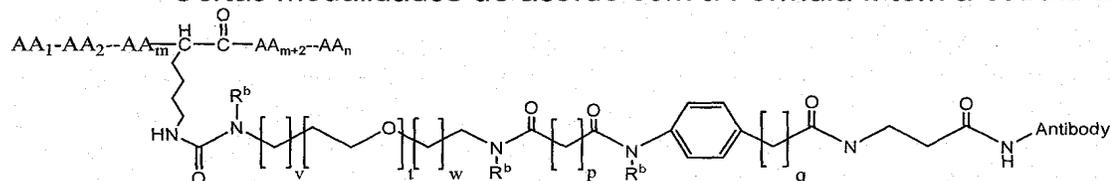


[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em que cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades,

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

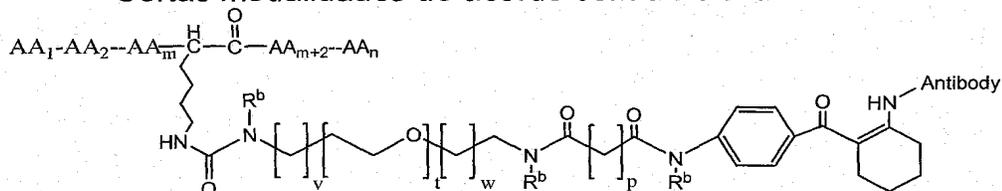
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

- 5 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em que cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; p é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; p é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

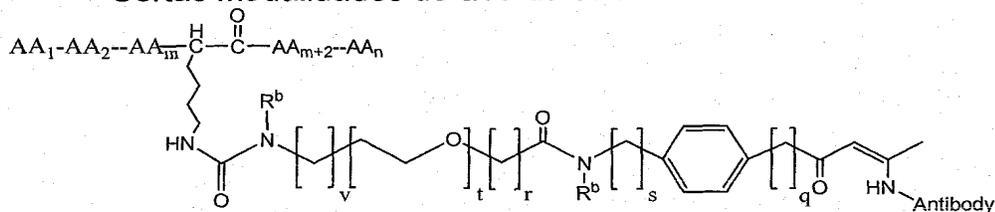
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

- 15 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1, 2, 3, 4, ou 5; p é 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em que cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; w é 1; e p é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1 ou 2; w é 1; e p é 1 ou 2.

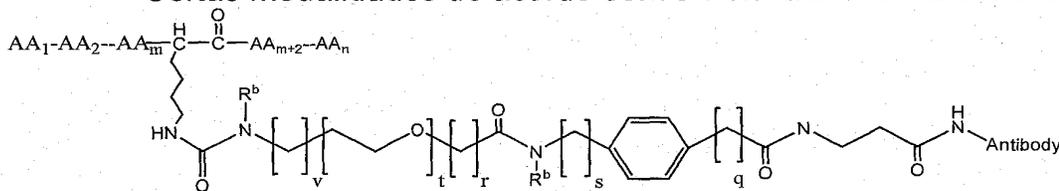
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em que cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 1 ou 2.

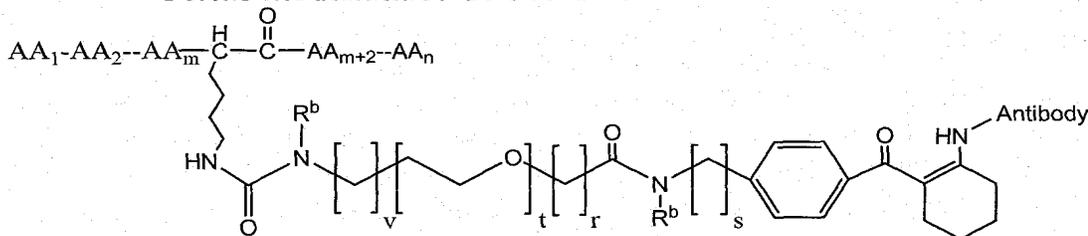
Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



10 [legenda:] Anticorpo

Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; q é 0, 1, 2, ou 3; e R^b em que cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; s é 3; e q é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; s é 1 ou 2; e q é 2 ou 3.

Certas modalidades de acordo com a Fórmula II têm a estrutura:



[legenda:] Anticorpo

20 Em algumas destas modalidades, v é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; t é 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; r é 1, 2, 3, 4, ou 5; s é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e R^b em que cada ocorrência é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída. Em certas modalidades, v é 0; t é 1, 2,

3, 4, 5, ou 6; r é 1 ou 2; e s é 3. Em algumas modalidades, v é 0; t é 1, 2, ou 3, r é 1; e s é 1 ou 2.

Alternativamente, o ligante pode ter uma amina ou hidrazida como o grupo reativo, e o anticorpo pode ser construído para ter uma porção de dicetona. Um aminoácido contendo dicetona artificial pode ser prontamente incorporado em sítio de combinação de um anticorpo usando técnicas bem-conhecidas na técnica; proteínas contendo aminoácidos artificiais têm sido produzidas em levedura e bactérias. Vide, por exemplo, J.W. Chin *et al.*, *Science* 301:964-966 (2003); L. Wang *et al.*, *Science* 292:498-500 (2001); J.W. Chin *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 124:9026-9027 (2002); L. Wang, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 124:1836-1837 (2002); J.W. Chin e P.G. Schultz, *Chembiochem.* 3:1135-1137 (2002); J.W. Chin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99:11020-11024 (2002); L. Wang e P.G. Schultz, *Chem. Commun.* (1):1-11 (2002); Z. Zhang *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 41:2840-2842 (2002); L. Wang, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100:56-61 (2003). Dessa maneira, por exemplo, para inserir um aminoácido artificial contendo uma porção de dicetona na levedura *Saccharomyces cerevisiae* requer a adição de novos componentes para o mecanismo biossintético da proteína incluindo um códon único, tRNA, e sintetase de aminoacil-tRNA (aa RS). Por exemplo, o par de supressores de sintetase de trossil-tRNA âmbar (TyrRS)-tRNA_{CUA} de *E. coli* pode ser usado e reportado para eucariotes em J.W. Chin *et al.*, *Science* 301:964-966 (2003). O códon de âmbar é usado para codificar o aminoácido artificial de interesse. Coleções de TyrRS e tRNA_{CUA} mutantes podem depois ser produzidos e selecionados a partir desses pares de aaRS-tRNA_{CUA} em que o TyrRS carrega o tRNA_{CUA} com o aminoácido artificial de interesse, por exemplo, o aminoácido contendo dicetona. Subsequentemente, anticorpos que incorporam aminoácido contendo dicetona podem ser produzidos clonando e expressando um gene contendo o códon de âmbar em uma ou mais sítios de combinação de anticorpos.

Em algumas modalidades de compostos de Fórmula II, o Anticorpo é um anticorpo de comprimento inteiro. Em outras modalidades, o Anticorpo é Fab, Fab' F(ab')₂, Fv, V_H, V_L, ou scFv. Em certas modalidades, o

Anticorpo é um anticorpo de ser humano, anticorpo humanizado ou anticorpo de ser humano quimérico. Em certas modalidades, o Anticorpo é um anticorpo catalítico. Em uma modalidade, o Anticorpo é uma versão humanizada de um murino 38c2 compreendendo uma região constante de um IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE anticorpo de ser humano. Em outra modalidade, o Anticorpo é um anticorpo quimérico compreendendo a região variável do murino 38c2 e uma região constante de um IgG, IgA, IgM, IgD, ou IgE anticorpo de ser humano.

Em alguns casos, dois ou mais Agentes alvo AA podem ser ligados a um Anticorpo bivalente de comprimento inteiro único. Isto é mostrado abaixo como Fórmula III:



São também providos os estereoisômeros, tautômeros, solvatos, profármacos, e sais dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

Em compostos de Fórmula III, [Agente alvo AA], L' e Anticorpo são, cada um, definido como na Fórmula II.

Compostos alvo tais como aqueles de Fórmula II podem também ser prontamente sintetizados ligando covalentemente um composto de ligante de agente alvo descrito aqui a seguir para um sítio de combinação de um anticorpo multivalente. Por exemplo, um conjugado de ligante de agente alvo AA, em que o ligante inclui uma porção reativa de dicetona, pode ser incubado com equivalentes a 0,5 de um anticorpo aldolase, tais como h38C2 IgG1 para produzir um Composto alvo AA. Alternativamente, um Composto alvo AA tal como aqueles de Fórmula III pode ser produzido pela ligação covalentemente um Agente alvo AA-ligante composto como descrito aqui a seguir a cada sítio de combinação de um anticorpo bivalente.

Métodos de uso para Composto alvo AAs

Um aspecto da invenção provê métodos para modular a atividade de Ang-2 *in vivo* que compreende administrar uma quantidade eficaz de um Composto alvo de AA como descrito no presente para um sujeito. Existem ainda métodos providos para tratar angiogênese anormal ou uma condição mediada por angiogênese em um sujeito. Tais métodos incluem admi-

nistrar para o sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto alvo de AA como descrito no presente. Como usado no presente, uma condição mediada por angiogênese é uma condição que é causada pela atividade de angiogênese anormal, ou uma em que os compostos que modulam a atividade de angiogênese têm uso terapêutico. Doenças e condições que podem ser tratadas incluem câncer, artrite, psoríase, angiogênese do olho associada com infecção ou intervenção cirúrgica, degeneração macular ou retinopatia diabética. Em particular, métodos de tratar câncer incluem carcinomas do seio, cólon, reto, pulmão, orofaringe, hipofaringe, esôfago, estômago, pâncreas, fígado, vesícula biliar e dutos biliares, intestino delgado, trato urinário, trato genital feminino, trato genital masculino, glândulas endócrinas, e pele; hemangiomas; melanomas; sarcomas; tumores do cérebro, nervos, olhos e meninges; leucemia; ou linfoma.

Composições farmacêuticas e Métodos de Administração

Outro aspecto da invenção provê composições farmacêuticas do Composto alvo AA. O Composto alvo AAs pode ser misturado com veículos farmacêuticamente aceitáveis para formar uma composição farmacêutica para administrar para uma célula ou sujeito, só ou em combinação com uma ou mais modalidades de terapia.

Uma composição farmacêutica é geralmente formulada para ser compatível com a via de administração pretendida. Aqueles versados na técnica vão saber que certas modalidades de escolha do meio farmacêutico e a preparação apropriada da composição dependerão do uso e modo de administração pretendidos. Exemplos de vias de administração incluem parenteral (por exemplo intravenosa, intramuscular, intramedular, intradérmica, subcutânea), oral (por exemplo inalação, ingestão), intranasal, transdérmica (por exemplo tópica), transmucosal, e administração retal. As vias de administração de compostos alvo AA podem também incluir intratecal, intraventricular direta e distribuição intraperitoneal. Os compostos alvo AA podem ser administrados através de qualquer uma das vias parenterais, por injeção direta da formulação ou por infusão de uma mistura de formulação do composto AA alvo da formulação com uma matriz de infusão tal como salina

normal, D5W, solução de Ringers lactada ou outros meio de infusão comumente usados.

Os compostos alvo AA podem ser administrados usando as técnicas bem-conhecidas daqueles na técnica. Preferivelmente, os agentes são formulados e administrados sistemicamente. Técnicas para formulação e administração podem ser encontradas em "Remington's Pharmaceutical Sciences," 18^a Ed., 1990, Mack Publishing Co., Easton, PA. Para injeção, os compostos alvo AA podem ser formulados em soluções, emulsões ou suspensões aquosas. Os compostos alvo AA são preferivelmente formulados em soluções aquosas contendo tampões fisiologicamente compatíveis tais como citrato, acetato, histidina ou fosfato. Quando necessário, tais formulações podem também conter vários agentes de ajuste de tonicidade, agentes solubilizantes e/ou agentes estabilizadores (por exemplo sais tais como cloreto de sódio, ou açúcares tais como sacarose, manitol, e trealose, ou proteínas tais como albumina ou aminoácidos tais como glicina e histidina ou tensoativos tais como polissorbatos (Tweens) ou cossolventes tais como etanol, polietileno glicol e propileno glicol.

A composição farmacêutica pode conter materiais de formulação para modificar, manter ou preservar, por exemplo, o pH, osmolaridade, viscosidade, clareza, cor, isotonicidade, odor, esterilidade, estabilidade, taxa de dissolução ou liberação, adsorção ou penetração da composição. Materiais de formulação apropriados incluem, mas não são limitados a, aminoácidos (tais como glicina, glutamina, asparagina, arginina ou lisina); antimicrobianos; antioxidantes (tais como ácido ascórbico, sulfito de sódio ou hidrogênio-sulfito de sódio); tampões (tais como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos, outros ácidos orgânicos, agentes quelantes [tais como ácido tetracético etilenodiamina (EDTA)]; solventes (tais como glicerina, propileno glicol ou polietileno glicol); álcoois de açúcar (tais como manitol ou sorbitol); agentes de suspensão; tensoativos ou agentes umidificantes (tais como plurônicos, PEG, ésteres de sorbitan, polissorbatos tais como polissorbato 20, polissorbato 80, triton, trometamina, lecitina, colésterol, tiloxapal); agentes intensificadores de estabilidade (sacarose ou sorbitol); agentes intensificado-

res de tonicidade (tais como haletos de metal de álcali (preferivelmente cloreto de sódio ou potássio, manitol sorbitol); veículos de distribuição; diluentes; excipientes e/ou adjuvantes farmacêuticos. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edição, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company, 5 1990).

Quando a administração parenteral é observada, as composições terapêuticas podem ser na forma de uma solução aquosa livre de pirogênio, parenteralmente aceitável compreendendo um composto alvo AA em um veículo farmacologicamente aceitável. Um veículo para injeção parenteral 10 é água destilada estéril em que um composto alvo AA é formulado com uma solução isotônica estéril. Ainda outra formulação pode envolver a formulação de um composto alvo AA com um agente, tal como microsferas injetáveis, partículas biodegradáveis, compostos poliméricos (ácido polilático, ácido poliglicólico), esferas ou lipossomas, que garantem a liberação controlada ou 15 sustentada do produto que pode depois ser distribuído através de uma injeção de depósito. Ácido hialurônico pode também ser usado, e este pode ter o efeito de promover a duração sustentada na circulação. Outros meios apropriados para a introdução da molécula desejada incluem dispositivos de distribuição de fármaco implantáveis.

Em outro aspecto, formulações farmacêuticas apropriadas para administração parenteral podem ser formuladas em soluções aquosas, preferivelmente em tampões fisiologicamente compatíveis tais como solução de Hanks, solução de Ringer, ou uma salmoura fisiologicamente tamponada. Suspensões de injeção aquosas podem conter substâncias que aumentam a 25 viscosidade da suspensão, tais como carboximetil celulose de sódio, sorbitol, ou dextran. Solventes ou veículos liofílicos apropriados incluem óleos graxos, tais como óleo de gergelim, ou ésteres de ácido graxo sintético, tais como oleato de etila, triglicérido, ou lipossomas. Polímeros amino policatiônicos não-lipídicos podem também ser usados para distribuição. Opcionalmente, a suspensão pode também conter estabilizadores ou agentes apropriados para aumentar a solubilidade dos compostos e calcular a preparação 30 de soluções altamente concentradas.

A composição farmacêutica a ser usada para administração *in vivo* tipicamente deve ser estéril. Isto pode ser realizado por filtração através de membranas de filtração estéreis. Quando a composição é liofilizada, a esterilização usando este método pode ser conduzida antes ou em seguida a liofilização e reconstituição. A composição para administração parenteral pode ser armazenada em forma liofilizada ou em solução. Além disso, composições parenterais geralmente são colocadas em um recipiente tendo um porto de acesso estéril, por exemplo, um bolso ou frasco de solução intravenosa que tem uma tampa perfurável por uma agulha de injeção hipodérmica.

Uma vez formulada a composição farmacêutica, ela pode ser armazenada em frascos estéreis como uma solução, suspensão, gel, emulsão, sólido, ou um pó desidratado ou liofilizado. Tais formulações podem ser armazenadas em forma pronta para uso ou em uma forma (por exemplo liofilizada) que requer a reconstituição antes da administração.

Uma modalidade é dirigida para kits para produzir uma unidade de administração de dose única. Os kits podem, cada um, conter ambos, um primeiro recipiente que tem um composto alvo AA e um segundo recipiente que tem uma formulação aquosa. Também incluído dentro do escopo desta invenção estão os kits contendo seringas pré-preenchidas de com multi câmaras ou únicas.

Tratando-se de mamíferos, inclusive seres humanos, que têm um distúrbio com um componente angiogênico para o distúrbio, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto alvo AA ou um derivado farmacologicamente aceitável é administrado. A frequência da dosagem vai depender dos parâmetros farmacocinéticos do composto alvo AA na formulação usada. Tipicamente, uma composição é administrada até que uma dosagem seja alcançada que realiza o efeito desejado. A composição pode, portanto, ser administrada como uma dose única, ou como doses múltiplas (nas mesmas ou diferentes concentrações/dosagens) no período, ou como uma infusão contínua. Vias e frequência de administração de uma composição como também a dosagem podem variar de indivíduo para indivíduo e

podem ser prontamente estabelacidas usando as técnicas padrão. O refinamento adicional da dosagem apropriada é rotineiramente feito. Dosagens apropriadas podem ser desenvolvidas pela pessoa versada na técnica através do uso de dados de resposta de dose apropriados.

5 Um regime de dosagem e tratamento apropriado provêm o(s) composto(s) ativo(s) em uma quantidade suficiente para prover benefício terapêutico e/ou profilático. Tal resposta pode ser monitorada estabelecendo um resultado clínico melhorado (por exemplo, número reduzido de vasos sanguíneos na área alvo, tamanho ou volume do tumor diminuídos) em pa-
10 cientes tratados quando comparados com pacientes não tratados. Tipicamente, uma dose apropriada é uma quantidade de um composto que, quando administrado como descrito no presente é capaz de promover uma resposta de antiangiogênese, e/ou está pelo menos 10 a 50% acima do nível basal ou não tratado.

15 Em algumas modalidades, o modo mais eficaz de regime de administração e dosagem, para as composições da invenção, depende da gravidade e do curso da doença, a saúde do paciente e a resposta ao tratamento, e o julgamento do médico que está tratando. Por conseguinte, as dosagens das composições da invenção deverão ser tituladas para o pacien-
20 te individual. Uma dose eficaz dos compostos está na faixa de cerca de 0,1 ug a cerca de 40 mg por quilograma, por dia. Um composto alvo de AA pode ser administrado como uma infusão intravenosa diária de cerca de 0,1 mg/kg de peso corporal a cerca de 15 mg/kg de peso corporal. Por conseguinte, uma modalidade provê uma dose de cerca de 0,5 mg/kg de peso corporal.
25 Outra modalidade provê uma dose de cerca de 0,75 mg/kg de peso corporal. Outra modalidade provê uma dose de cerca de 1,0 mg/kg de peso corporal. Outra modalidade provê uma dose de cerca de 2,5 mg/kg de peso corporal. Outra modalidade provê uma dose de cerca de 5 mg/kg de peso corporal. Outra modalidade provê uma dose de cerca de 10.0 mg/kg de peso corporal.
30 Outra modalidade provê uma dose de cerca de 15,0 mg/kg de peso corporal. Doses de um composto alvo de AA ou de um derivado farmacêuticamente aceitável deverão ser administradas em intervalos de cerca de uma por dia a

2 vezes por semana, ou alternativamente, de cerca de uma vez em cada semana a uma vez por mês. Em uma modalidade, uma dose é administrada para alcançar concentrações de pico de plasma de um composto alvo de AA ou um derivado do mesmo farmacologicamente aceitável, de cerca de .002 mg/ml a 30 mg/ml. Isto pode ser realizado por injeção estéril de uma solução dos ingredientes administrados em uma formulação apropriada (quaisquer soluções de formulação apropriada conhecida daqueles versados na técnica de química podem ser usadas). Os níveis de sangue desejados podem ser mantidos por uma infusão contínua de um composto alvo de AA como determinado pelos níveis de plasma levels medidos por uma metodologia analítica válida.

Um método para administrar um composto alvo de AA para um indivíduo compreende administrar um agente alvo de AA – ligante conjugado para o indivíduo e permitindo formar um composto covalente com um sítio de combinação de um anticorpo apropriado *in vivo*. A porção do anticorpo de um composto alvo de AA que forma *in vivo* pode ser administrada para o indivíduo antes, ao mesmo tempo, ou depois da administração do agente alvo – ligante conjugado. Como já discutido, um Agente alvo AA pode incluir uma porção de ligante/reativa, ou o sítio de combinação de anticorpo pode ser apropriadamente modificado para covalentemente ligar para o agente de direcionamento. Alternativamente, ou em adição, um anticorpo pode estar presente na circulação do indivíduo em seguida à imunização com um imunógeno apropriado. Por exemplo, anticorpos catalíticos podem ser gerados por imunização com um intermediário reativo do substrato conjugado para uma proteína de carreador. Vide R.A. Lerner e C.F. Barbas 3rd, Acta Chem. Scand. 50:672-678 (1996). Em particular, anticorpos catalíticos de aldolase podem ser gerados administrando com "keyhole limpet hemocyanin" ligada a uma porção de dicetona como descrito por P. Wirsching *et al.*, Science 270:1775-1782 (1995) (comentário em J. Wagner *et al.*, Science 270:1797-1800 (1995)).

A invenção também provê um método de visualizar ou localizar Ang-2 ou alvo antiangiogênese (isto é, receptor de agente alvo de AA) em

tecidos e células. Em uma modalidade, os tecidos submetidos à biópsia podem ser examinados para verificar a presença de receptor de agente alvo de AA. Em outra modalidade, a neovascularização em um sujeito pode ser descrita com imagens administrando para o sujeito um agente alvo AA ou composto incluindo um rótulo detectável. Como usado no presente, o termo "rótulo detectável" refere-se a qualquer molécula que pode ser administrada *in vivo* e subseqüentemente detectada. Rótulos detectáveis exemplares incluem radiorótulos e moléculas fluorescentes. Radionucleídeos exemplares incluem indium-111, tecnécium-99, carbono-11, e carbono-13. As moléculas fluorescentes incluem, sem limitação, fluoresceína, aloficocianina, ficoeritrina, rodamina, e vermelho Texas.

Terapias de Combinação

A vasculatura dentro de um tumor geralmente sofre angiogênese ativa, resultando na formação contínua de novos vasos sanguíneos para apoiar o tumor que está crescendo. Tais vasos sanguíneos angiogênicos são distinguíveis da vasculatura amadurecida em que a vasculatura angiogênica expressa marcadores de superfície de célula endotelial única, incluindo integrina $\alpha_3\beta_1$ (Brooks, Cell 79:1157-1164 (1994); WO 95/14714, Int. Filing Date Nov. 22, 1994) e receptores para os fatores de crescimento angiogênico (Mustonen and Alitalo, J. Cell Biol. 129:895-898 (1995); Lappi, Semin. Câncer Biol. 6:279-288 (1995)).

A invenção também inclui a administração de um ou mais agentes alvo AA em combinação com um ou mais produtos terapêuticos oncológicos, cada um sendo administrado de acordo com um regime apropriado para aqueles produtos terapêuticos. Os componentes da terapia de combinação podem ser administrados concurrentemente ou não concurrentemente. Como usado no presente, os termos "concorrentemente administrados" e "administração concorrente" abrangem administração substancialmente simultânea de um ou mais compostos alvo AA e um outro produto terapêutico de oncologia.

Como usado no presente, o termo, administração "não concorrente" abrange administrar um ou mais Compostos alvo AA em vezes dife-

rentes, em qualquer ordem, seja superpondo ou não. Isso inclui, mas não é limitado a, tratamento sequencial (tal como pretratamento, postratamento, ou tratamento de superposição) com os componentes da combinação, como também regimes nos quais os fármacos são alternados, ou em que um componente é administrado a longo prazo e o(s) outro (s) é(são) administrado(s) intermitentemente. Os componentes podem ser administrados na mesma ou em composições separadas, e pela mesma ou diferentes vias de administração.

10 Produtos terapêuticos de oncologia apropriados e combinações que podem ser usadas em combinação com um Composto alvo AA estão relacionados nas Tabelas 4 a 6.

Tabela 4: Indicações e fármacos de oncologia aprovados

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Aldesleukin	Proleukin	Proleukin é indicado para o tratamento de adultos com carcinoma de célula renal metastático (RCC metastático) e para o tratamento de adultos com melanoma metastático.	Chiron Corp
Alemtuzumab	Campath	Campath é indicado para o tratamento de leucemia linfocítica crônica da célula B (B-CLL) em pacientes que têm sido tratados com agentes de alquilação e em quem a terapia com fludarabina não funcionou.	
Alitretinoin	Panretin	Tratamento tópico de lesões cutâneas em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado a AIDS.	Ligand Pharmaceuticals
Allopurinol	Zyloprim	Pacientes com leucemia, linfoma e malignidades de tumor sólido que estão recebendo terapia para câncer que causa elevações dos níveis de ácido úrico do soro e urinário que não podem tolerar terapia oral.	GlaxoSmith-Kline
Palonosetron	Alóxi	Para o tratamento de náusea	MGI Pharmaceuticals

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Altretamine	Hexalen	Tratamento paliativo de agente único de pacientes com câncer ovariano persistente ou recorrente, seguido de terapia de primeira linha com cisplatina e/ou combinação baseada em agente de alquilação.	US Bioscience
Amifostine	Ethyol	Para reduzir a toxicidade renal cumulativa associada com administração de cisplatina em pacientes com câncer ovariano avançado.	US Bioscience
Amifostine	Ethyol	Reduz a toxicidade platina em câncer de pulmão de célula pequena	US Bioscience
Amifostine	Ethyol	Para reduzir querostomia de pós radiação para câncer de cabeça e pescoço, em que o porte da radiação inclui uma substancial porção das glândulas parótidas.	US Bioscience
Anastrozole	Arimidex	Tratamento adjuvante de mulheres em fase pósmenopausa com receptor de hormônio de câncer de mama inicial positivo	AstraZeneca
Anastrozole	Arimidex	Tratamento de câncer de mama avançado em mulheres em fase pós-menopausa com doença de progressão seguida à terapia com tamoxifen.	AstraZeneca Pharmaceuticals
Anastrozole	Arimidex	Tratamento de primeira linha de mulheres em fase de pós-menopausa, com hormônio receptor positivo ou receptor de hormônio desconhecido localmente avançado câncer de mama ou metastático.	AstraZeneca Pharmaceuticals
Nelarabine	Arranon	Para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda de célula T	GlaxoSmith-Kline
Arsenic trioxide	Trisenox	Tratamento de segunda linha de APL recidivante ou refratário seguindo ATRA mais uma antraciclina.	Cell Therapeutic

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Asparaginase	Elspar	ELSPAR é indicado na terapia de pacientes com leucemia linfocítica aguda. Este agente é útil principalmente em combinação com outros agentes quimioterápicos na indução de remissões da doença em pacientes pediátricos.	Merck & Co, Inc
Bevacizumab	Avastin	Para o tratamento de câncer colorretal metastático.	Genentech
Bexarotene capsules	Targretin	Para o tratamento por cápsula oral de manifestações cutâneas de linfoma de célula T em pacientes que são refratários a pelo menos uma terapia sistêmica anterior.	Ligand Pharmaceuticals
Bexarotene gel	Targretin	Para o tratamento tópico de manifestações cutâneas linfoma de célula T cutâneo em pacientes que são refratários a pelo menos uma terapia sistêmica anterior.	Ligand Pharmaceuticals
Bleomycin	Blenoxane	Agentes paliativos para o gerenciamento dos neoplasmas a seguir: Carcinoma de Célula Escamosa (cabeça e pescoço incluindo boca, língua, amígdala, nasofaringe, orofaringe, sinus, palato, lábio, mucosa bucal, gengiva, epiglote, pele, laringe, pênis, cervix, e vulva). Linfomas (Doença de Hodgkin e linfoma de não Hodgkin). Carcinoma Testicular (célula embrional, coriocarcinoma, e teratocarcinoma).	Bristol-Myers Squibb
Bleomycin	Blenoxane	Agente esclerosante para o tratamento de efusão pleural maligna (MPE) e prevenção de efusões pleurais recorrentes.	Bristol-Myers Squibb

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Busulfan intravenoso	Busulfex	Uso em combinação com ciclofosamida como regime de condicionamento anterior a transplante de célula progenitora hematopoiética alogênica para leucemia mielógena crônica.	Orphan Medical, Inc.
Busulfan oral	Myleran	Terapia paliativa para Leucemia Mielógena Crônica –	GlaxoSmith-Kline
Calusterone	Methosarb	Andrógeno sintético para o tratamento de cânceres sensíveis a andrógeno	Pharmacia & Upjohn Company
Capecitabine	Xeloda	Tratamento de câncer de mama metastático resistente a ambos, paclitaxel e uma antraciclina, contendo regime de quimioterapia ou resistente ao paclitaxel, e para quem ainda a terapia com antraciclina pode ser contraindicada, por exemplo, pacientes que receberam doses cumulativas de 400 mg/m ² de doxorubicina ou equivalentes à doxorubicina	Roche
Capecitabine	Xeloda	Terapia inicial de pacientes com carcinoma colorretal metastático quando o tratamento com terapia com fluoropirimidina sozinha é preferida. A quimioterapia de combinação tem mostrado um benefício de sobrevivência comparado à 5-FU/LV sozinha. Um benefício de sobrevivência sobre 5_FU/LV não tem sido demonstrado como monoterapia de Xeloda.	Roche
Capecitabine	Xeloda	Tratamento em combinação com docetaxel de pacientes com câncer de mama metastático depois da insuficiência da quimioterapia anterior contendo antraciclina	Roche

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Carboplatin	Paraplatin	Tratamento paliativo de pacientes com carcinoma ovariano recorrente depois de quimioterapia anterior, incluindo pacientes que tiveram sido previamente tratadas com cisplatina.	Bristol-Myers Squibb
Carboplatin	Paraplatin	Quimioterapia inicial de carcinoma ovariano avançado em combinação com outros agentes quimioterápicos aprovados.	Bristol-Myers Squibb
Carmustine	BCNU, BiCNU	Terapia paliativa como um agente único ou em terapia de combinação estabelecida com outros agentes quimioterápicos nos seguintes: tumores do cérebro (glioblastoma, glioma do tronco encefálico, meduloblastoma, astrocitoma, ependimoma, e tumores do cérebro metastáticos); mieloma múltiplo; Doença de Hodgkin; e linfomas de não Hodgkin.	Bristol-Myers Squibb
Carmustine com implante de Polifeprosan 20	Giladel Wafer	Para uso em adição a cirurgia para prolongar a sobrevivência de pacientes com glioblastoma multiforme recorrente que qualificaram para cirurgia.	Guilford Pharmaceuticals Inc.
Celecoxib	Celebrex	Redução do número de pólipos em pacientes com o distúrbio genético raro de polipose adenomatosa familiar.	Searle
Cetuximab	Erbix	Para o tratamento de câncer colorretal metastático expressando EGFR	
Chlorambucil	Leukeran	Leucemia Linfocítica Crônica- terapia paliativa	GlaxoSmith-Kline
Chlorambucil	Leukeran	Tratamento para CLL ou NHL indolente.	GlaxoSmith-Kline
Cinacalcet	Sensipar	Para o tratamento de hipoparatiroidismo secundário	Amgen

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Cisplatin	Platinol	Testicular metastático - em terapia de combinação estabelecida com outros agentes quimioterápicos aprovados em pacientes com tumores testiculares metastáticos que já tenha recebido procedimentos cirúrgicos e/ou radioterapêuticos apropriados. Uma terapia de combinação estabelecida consiste em Platinol, Blenoxano e Velbam.	Bristol-Myers Squibb
Cisplatin	Platinol	Tumores ovarianos metastáticos – em terapia de combinação estabelecida com outros agentes quimioterápicos aprovados: Ovariano - em terapia de combinação estabelecida com outros agentes quimioterápicos aprovados em pacientes com tumores ovarianos metastáticos que já tiveram recebido procedimentos cirúrgicos e/ou radioterapêuticos apropriados. Uma combinação estabelecida consiste em Platinol e Adriamicina. Platinol, como um agente único, é indicado como terapia secundária em pacientes com tumores ovarianos metastáticos refratários à quimioterapia padrão que não receberam previamente terapia com Platinol.	Bristol-Myers Squibb
Cisplatin	Platinol	Câncer de bexiga transicional que não é mais acessível a tratamentos locais tais como cirurgia e/ou radioterapia.	Bristol-Myers Squibb
Cladribine	Leustatin, 2-CdA	Tratamento de leucemia da célula pilosa ativa.	R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute
Clofarabine	Clolar	Tratamento para leucemia linfoblástica aguda	Genzyme
Ciclofosfamida	Cytoxan, Neosar	Tratamento para ovário, mama, bexiga e CLL.	Bristol-Myers Squibb

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Cytarabine	Cytosar-U	Tratamento para AML	Pharmacia & Upjohn Company
Cytarabine Liposomal	DepoCyt	Terapia intratecal de meningite linfomatosa	Skye Pharmaceuticals
Dacarbazine	DTIC-Dome	Tratamento para melanoma e linfoma de Hodgkins	Bayer
Dactinomycin, actinomycin D	Cosmegen	Tratamento para leucemias pediátricas	Merck
Darbepoetin alfa	Aranesp	Tratamento de anemia associada com insuficiência renal crônica.	Amgen, Inc.
Darbepoetin alfa	Aranesp	Aranesp é indicado para o tratamento de anemia em pacientes com malignidades não mieloides em que a anemia é devido ao efeito da quimioterapia concomitantemente administrada.	Amgen, Inc.
Daunorubicin liposomal	DanuoXome	Terapia citotóxica de primeira linha para sarcoma de Kaposi relatado a HIV, avançado.	Nexstar, Inc.
Daunorubicin, daunomycin	Daunorubicin	Leucemia/mielógena/monocítica/eritroide de adultos/remissão indução em leucemia linfocítica de crianças e adultos.	Bedford Labs
Daunorubicin, daunomycin	Cerubidine	Em combinação com fármacos anticâncer aprovados para indução de remissão em adulto ALL.	Wyeth Ayerst
Danileukin diftitox	Ontak	Tratamento de pacientes com linfoma de célula T cutâneo persistente ou recorrente cujas células malignas expressam o componente CD25 do receptor de IL-2	Seragen, Inc.
Dexrazoxane	Zinecard	Prevenção de cardiomiopatia associada com administração de doxorubicina	Pharmacia & Upjohn Company

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Dexrazoxane	Zinecard	Usado para reduzir a incidência e gravidade de cardiomiopatia associado com administração de doxorubicin em mulheres com câncer de mama metastático que receberam uma dose cumulativa de doxorubicina de 300 mg/m ² e que continuarão a receber terapia com doxorubicina para manter o controle do tumor.	Pharmacia & Upjohn Company
Docetaxel	Taxotere	Tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático que progrediu durante a terapia baseada em antraciclina ou reincidiu durante a terapia adjuvante baseada em antraciclina.	Aventis Pharmaceutical
Docetaxel	Taxotere	Para o tratamento de câncer de mama localmente avançado ou metastático que progrediu durante o tratamento baseado em antraciclina ou reincidiu durante a terapia adjuvante baseada em antraciclina.	Aventis Pharmaceutical
Docetaxel	Taxotera	Para câncer de pulmão de célula não pequena avançado ou metastático depois de insuficiência de quimioterapia anterior baseada em platina.	Aventis Pharmaceutical
Docetaxel	Taxotere		Aventis Pharmaceutical
Docetaxel	Taxotere	Usado em combinação com cisplatina para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de célula não pequena não ressecavel, localmente avançado ou metastático que não receberam quimioterapias anteriormente para esta condição.	
Doxorubicin	Adriamicina PFS Injeção intravenosa	Agente antibiótico, antitumor.	Pharmacia & Upjohn Company

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Doxorubicin liposomal	Doxil	Tratamento de sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS – em pacientes com doença que progrediu em quimioterapia de combinação anterior ou em pacientes que são intolerantes a tal terapia.	Sequus Pharmaceuticals, Inc.
Doxorubicin liposomal	Doxil	Tratamento de carcinoma metastático do ovário em paciente com doença que é refratária a ambos os regimes baseados em paclitaxel e platina.	Sequus Pharmaceuticals, Inc.
Dromostanolone Propionate	Dromostanolone	Andrógeno sintético para uso em cânceres sensíveis a androgênio	Eli Lilly
Elliott's B Solução	Elliott's B Solução	Diluente para administração intratecal de metotrexato de sódio e citarabina para a prevenção ou tratamento de leucemia meningeal ou linfoma linfocítico.	Orphan Medical, Inc.
Epoetin alfa/beta	Epogen	EPOGEN é indicado para o tratamento de anemia.	Amgen, Inc.
Erlotinib	Tarceva	Para o tratamento de câncer de pulmão de célula não pequena avançado metastático	OSI Pharmaceuticals
Estramustine	Emcyt	Palição de câncer de próstata	Pharmacia & Upjohn Company
Etoposide phosphate	Etopophos	Gerenciamento de tumores testiculares, em combinação com outros agentes quimioterápicos aprovados.	Bristol-Myers Squibb
Etoposide phosphate	Etopophos	Gerenciamento de câncer de pulmão de célula pequena, primeira linha, em combinação com outros agentes quimioterápicos aprovados.	Bristol-Myers Squibb
Etoposide phosphate	Etopophos	Gerenciamento de tumores testiculares refratários, e câncer de pulmão de célula pequena.	Bristol-Myers Squibb

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Etoposide, VP-16	Vepesid	Tumores testiculares refratários em terapia de combinação com outros agentes quimioterápicos aprovados, em pacientes com tumores testiculares refratários que já receberam terapia cirúrgica, quimioterápica e radioterápica apropriada.	Bristol-Myers Squibb
etoposide, VP-16	VePesid	Em combinação com outros agentes quimioterápicos aprovados como tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão de célula pequena.	Bristol-Myers Squibb
Etoposide, VP-16	Vepesid	Em combinação com outros agentes quimioterápicos aprovados como tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão de célula pequena.	Bristol-Myers Squibb
Exemestane	Aromasin	Tratamento de câncer de mama avançado em mulheres em fase pós-menopausa cuja doença progrediu em seguida à terapia com tamoxifen.	Pharmacia & Upjohn Company
Filgrastim	Neupogen	NEUPOGEN é indicado para reduzir o tempo de recuperação neutrófila e a duração de febre, seguida à indução ou consolidação de tratamento de hemoterapia de adultos com A-ML.	Amgen, Inc.
Floxuridine (intra-temperatura ambiente)	FUDR	Um análogo para 5-fluorouracil. FUDR tem sido aprovado no tratamento dirigido de metástases de fígado usando infusão arterial hepática.	Roche
Fludarabine	Fludara	Tratamento paliativo de pacientes com leucemia linfocítica de célula B (CLL) que não respondeu, ou que progrediu, durante o tratamento com pelo menos um agente de alquilação padrão contendo regimen.	Berlex Laboratories Inc.
Fluorouracil, 5-FU	Adrucil	Prolonga a sobrevivência em combinação com leucovorin	ICN Porto Rico

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Fulvestrant	Faslodex	Tratamento de câncer de mama metastático positivo receptor de hormônio em mulheres em fase pós-menopausa com progressão da doença em seguida à terapia de antiestrogênio	IPR
Gemcitabine	Gemzar	Tratamento de pacientes com adenocarcinoma do pâncreas localmente avançado (não ressecável estágio II ou III) ou metastático (estágio IV). Indicado para tratamento de primeira linha e para pacientes previamente tratados com um regime contendo 5-fluorouracil.	Eli Lilly
Gemcitabine	Gemzar	Para uso em combinação com cisplatina para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de célula não pequena, não operável, localmente avançado (Estágio IIIA ou IIIB) ou metastático (Estágio IV).	Eli Lilly
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	Tratamento de leucemia mieloide aguda positiva CD33 em pacientes em primeira reincidência, que têm 60 anos de idade ou mais velhos que não são considerados candidatos para quimioterapia citotóxica.	Wyeth Ayerst
Acetato de Goserelin	Implante de Zoladex	Tratamento paliativo de câncer de mama avançado em mulheres na fase pre- e perimenopausa.	AstraZeneca Pharmaceuticals
Acetato de Goserelin	Zoladex	Usado para o tratamento de câncer de próstata	AstraZeneca Pharmaceuticals
Hidroxiurea	Hydrea	Diminui a necessidade de transfusões em anemia de célula falciforme	Bristol-Myers Squibb

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	Tratamento de pacientes com linfoma de não Hodgkin de célula B, recorrente ou refratário de grau baixo, folicular, ou transformado, incluindo pacientes com linfoma de não Hodgkin folicular refratário a Rituximab.	IDEC Pharmaceuticals Corp.
Idarubicin	Idamycin	Para uso em combinação com outros fármacos antileucêmicos aprovados para o tratamento de leucemia mieloide aguda (AML) em adultos.	Adria Laboratories
Idarubicin	Idamycin	Em combinação com outros fármacos antileucêmicos aprovados para o tratamento de leucemia não linfocítica aguda em adultos.	Pharmacia & Upjohn Company
Ifosfamida	IFEX	Quimioterapia de terceira linha de câncer testicular de célula de germe, quando usada em combinação com certos outros agentes antineoplásicos aprovados.	Bristol-Myers Squibb
Imatinib mesylate	Gleevec	Terapia inicial de leucemia mielógena crônica	Novartis
Imatinib mesylate	Gleevac	Tratamento de tumores estromais gastrointestinais malignos metastáticos ou não ressecáveis	Novartis
Imatinib mesylate	Gleevec	Tratamento inicial de leucemia mielógena crônica Ph+ recém diagnosticada (CML).	Novartis
Interferona alfa-2a	Roferon-A	Tratamento de hepatite C crônica, leucemia de célula pilosa e sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS, em pacientes adultos e para a fase crônica, leucemia mielógena crônica positiva (CML) de cromossoma Filadélfia (Ph) em pacientes que são minimamente pretratados (dentro de 1 ano de diagnóstico).	Hoffmann-La Roche Inc.

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Interferona alfa-2b	Intron A	<p>Interferona alfa-2b, recombinante para injeção é indicada como adjuvante para tratamento cirúrgico em pacientes com 18 anos de idade ou mais velhos com melanoma maligno que estão livres da doença, mas em alto risco para recorrência sistêmica dentro de 56 dias de cirurgia.</p> <p>A Interferona alfa-2b, recombinante para injeção é indicada para o tratamento inicial de linfoma de Não Hodgkin folicular clinicamente agressivo em conjunto com quimioterapia de combinação, contendo antraciclina em pacientes com 18 anos de idade ou mais velhos.</p> <p>A Interferona alfa-2b, recombinante para injeção é indicada para o tratamento intralesional de pacientes selecionados de 18 anos de idade ou mais velhos com condilomata acuminata envolvendo superfícies externas das áreas genital e perianal.</p> <p>A Interferona alfa-2b, recombinante para injeção é indicada para o tratamento de pacientes de 18 anos de idade ou mais velhos com leucemia de célula pilosa.</p> <p>A Interferona alfa-2b, recombinante para injeção é indicada para o tratamento de pacientes selecionados de 18 anos de idade ou mais velhos com Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS. A probabilidade de resposta para a terapia de INTRON A é maior em pacientes que estão sem sintomas sistêmicos, que têm linfadenopatia limitada e que têm um sistema imune relativamente intacto como indicado pela conta de CD4 total.</p>	Schering Corp.

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Irinotecan	Camptosar	Tratamento de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou reto cuja doença tem recorrido ou progredido em seguida à terapia baseada em 5-FU.	Pharmacia & Upjohn Company
Letrozole	Femara	Tratamento de primeira linha em mulheres na fase pós-menopausa com câncer de mama, de receptor de hormônio positivo ou receptor de hormônio desconhecido localmente avançado ou metastático.	Novartis
Letrozole	Femara	Usado para o tratamento de mulheres em fase de pós-menopausa com câncer de mama em estágio inicial	Novartis
Leucovorin	Wellcovorin, Leucovorin	Leucovorin cálcio é indicado para o uso em combinação com 5-fluorouracil para prolongar a sobrevivência no tratamento paliativo de pacientes com câncer colorretal avançado.	Immunex Corporation
Leucovorin	Leucovorin	Em combinação com fluorouracil para prolongar a sobrevivência no tratamento paliativo de pacientes com câncer colorretal avançado.	Lederle laboratories
Levamisole	Ergamisol	Tratamento adjuvante em combinação com 5-fluorouracil depois de ressecamento cirúrgico em pacientes com câncer de cólon de Estágio C de Dukes.	Janssen Research Foundation
Lomustine, CCNU	CeeNu	Um agente de alquilação usado para o tratamento de câncer do cérebro e NHL.	Bristol-Myers Squibb
Meclore-tamina, mustarda de nitrogênio	Mustargen	Uma mustarda de nitrogênio usada no tratamento de linfoma.	Merck
Acetato de Megestrol	Megace	Uma progesterona sintética usada para o tratamento de cânceres sensíveis a estrogênio.	Bristol-Myers Squibb

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Melphalan, L-PAM	Alkeran	Administração sistêmica para tratamento paliativo de pacientes com mieloma múltiplo para quem a terapia oral não é apropriada.	GlaxoSmith-Kline
Mercaptopurine, 6-MP	Purinethol	Purinethol é indicado para a remissão, indução e terapia de manutenção de leucemia linfática aguda.	GlaxoSmith-Kline
Mesna	Mesnex	Prevenção de cistite hemorrágica induzida por ifosfamida	Asta Medica
Methotrexate	Methotrexate	É usado para tratar câncer de mama, cabeça e pescoço, pulmão, sangue, osso e linfa, e tumores no útero.	Laderle Laboratories
Methoxsalen	Uvadex	Para o uso de UVADEX com o Sistema de Fotorresecção UVA no tratamento paliativo de manifestações na pele de linfoma cutâneo de célula T (CTCL) que é insensível a outras formas de tratamento.	Therakos
Mitomycin C	Mitozytrex	Terapia de adenocarcinoma disseminado do estômago ou pâncreas em combinações comprovadas com outros agentes quimioterápicos aprovados, e como tratamento paliativo quando outras modalidades fracassaram.	Supergen
Mitotano	Lysodren	Usado para o tratamento de cânceres adrenais.	Bristol-Myers Squibb
Mitoxantrone	Novantrone	Para uso em combinação com corticosteroides como quimioterapia inicial para o tratamento de pacientes com dor relacionada ao câncer de próstata refratário a hormônio avançado.	Immunex Corporation
Mitoxantrone	Novantrone	Para uso com outros fármacos aprovados na terapia inicial para leucemia não linfocítica aguda (ANLL) em adultos.	Laderle Laboratories

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Nandrolone phenpropionate	Durabolin-509	É indicado como um tratamento para mitigação de câncer de mama metastático inoperável em mulheres na fase pós-menopausa.	Organon
Nofetumomab	Verluma	Verluma é um anticorpo monoclonal Fab de fragmento ligado a ^{99m} Tc. Verluma identifica a doença em estágio avançado em pacientes com câncer de pulmão de célula pequena (SCLC).	Boehringer Ingelheim Pharma KG (formerly Dr. Karl Thomae GmbH)
Oprelvekin	Neumega	Neumega é indicado para a prevenção de trombocitopenia grave e a redução da necessidade de transfusões de plaquetas em seguida à quimioterapia mielosupressiva em pacientes adultos com malignidades não mieloides que estão em alto risco de trombocitopenia grave.	Genetics Institute, Inc.
Oxaliplatin	Eloxatin	Usado em combinação com 5-FU/LV infusional, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou reto cuja doença tem recorrido ou progredido durante ou depois de 6 meses da conclusão da terapia de primeira linha, com a combinação de bolus 5-FU/LV e irinotecan.	Sanofi Synthelabo
Paclitaxel	Paxene	Tratamento de sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS avançado depois da insuficiência da quimioterapia sistêmica subsequente ou de primeira linha	Baker Norton Pharmaceuticals, Inc.

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Paclitaxel	Taxol	<p>Tratamento de pacientes com carcinoma metastático do ovário depois da insuficiência da quimioterapia de primeira linha ou subsequente.</p> <p>Tratamento de câncer de mama depois da insuficiência da quimioterapia de combinação para doença metastática, ou reincidência dentro de 6 meses de quimioterapia adjuvante. A terapia anterior deverá ter incluído uma antraciclina a menos que clinicamente contraindicado.</p> <p>Novo regime de dose para pacientes nos quais a quimioterapia inicial ou subsequente não tenha sido bem sucedida para carcinoma metastático de ovário</p> <p>Terapia de segunda linha para sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS.</p> <p>Para terapia de primeira linha para o tratamento de carcinoma avançado do ovário em combinação cisplatina.</p> <p>Para uso em combinação com cisplatina, para o tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de célula não pequena em pacientes que não são candidatos à cirurgia potencialmente curativa e/ou terapia de radiação.</p> <p>Para o tratamento adjuvante de câncer de mama de nódulo positivo administrado sequencialmente para a terapia de combinação contendo doxorubicin padrão.</p> <p>Câncer ovariano de primeira linha com infusão de 3 horas.</p>	Bristol-Myers Squibb
Pamidronate	Aredia	Tratamento de metástase de osso osteolítico de câncer de mama em conjunto com terapia antineoplástica padrão.	Novartis

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Pegademase	Adagen (Pegademase Bovine)	Terapia de reposição de enzima para pacientes com imunodeficiência combinada grave como resultado de deficiência de adenosina deaminase.	Enzon
Pegaspargase	Oncaspar	PEG asparginase usada no tratamento de ALL.	Enzon, Inc.
Pegfilgrastim	Neulasta	Neulasta é indicado para diminuir a incidência de infecção, quando manifestada pela neutropenia febril, em pacientes com malignidades não mieloides recebendo fármacos anticâncer mielosupressivos associados com uma incidência clinicamente significativa de neutropenia febril.	Amgen, Inc.
Pemetrexed	Alimta	Tratamento de mesotelioma pleural maligno	Eli Lilly
Pentostatin	Nipent	Tratamento de agente único para pacientes adultos com leucemia de célula pilosa refratário à alfa interferona.	Parke-Davis Pharmaceutical Co.
Pipobroman	Vercyte	Usado no tratamento de CRC.	Abbott Labs
Plicamycin, mithramycin	Mithracin	Usado no tratamento de câncer testicular.	Pfizer Labs

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Porfimer sodium	Photofrin	<p>Para uso em terapia fotodinâmica (PDT) para paliativo de pacientes com câncer esofageal obstrindo completamente, ou pacientes com câncer esofageal obstruindo parcialmente que não podem ser tratados satisfatoriamente com terapia a laser ND-YAG.</p> <p>Para uso em terapia fotodinâmica para tratamento de câncer de pulmão de célula não pequena endobronquial microinvasivo em pacientes para os quais cirurgia e radioterapia não são indicadas.</p> <p>Para uso em terapia fotodinâmica (PDT) para redução de obstrução e alívio de sintomas em pacientes com câncer de pulmão de célula não pequena endobronquial com obstrução completa ou parcial (NSCLC).</p>	QLT Photo-therapeutics Inc.
Procarbazine	Matulane	Um componente do regime de MOPP.	Sigma Tau Pharms
Rasburicase	Elitek	ELITEK é indicado para o gerenciamento inicial dos níveis de ácido úrico no plasma em pacientes pediátricos com leucemia, linfoma, e malignidades de tumor sólido que estão recebendo terapia anticâncer esperada resultar em lise do tumor e subsequente elevação do ácido úrico do plasma.	Sanofi-Synthelabo, Inc.
Rituximab	Rituxan	Usado no tratamento de NHL.	Genentech, Inc.
Sargramostim	Prokine	GM-CSF usado no tratamento de NHL, Leucemia de Hodgkins e leucemia linfoblástica aguda.	Immunex Corp.
Sorafenib	Nexavar	Tratamento de RCC	Bayer/Onyx
Streptozocin	Zanosar	Agente antineoplástico.	Pharmacia & Upjohn Company

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Talc	Slerosol	Para a prevenção da recorrência de efusão pleural maligna em pacientes sintomáticos.	Bryan
Tamoxifen	Nolvadex	Como um agente único para retardar a recorrência do câncer de mama em seguida a mastectomia total, e dissecação axilar em mulheres na fase pós-menopausa com câncer de mama (T1-3, N1, M0). Para uso em mulheres na fase pré-menopausa com câncer de mama metastático como uma alternativa para ooforectomia ou irradiação ovariana. Para uso em mulheres com terapia adjuvante de câncer de mama de nódulo negativo. Câncer de mama metastático em homens.	AstraZeneca Pharmaceuticals
Temozolomide	Temodar	Para tratamento de pacientes adultos com astrocitoma anaplástico refratário, isto é, pacientes na primeira recaída com progressão da doença em uma nitrosuréia e procarbazine contendo regime	Scherine
Teniposide, VM-26	Vumon	Em combinação com outros agentes anticâncer aprovados para terapia de indução em pacientes com leucemia linfoblástica aguda refratária da infância (all).	Bristol-Myers Squibb
Testolactone	Teslac	Usado no tratamento de câncer de mama.	Bristol-Myers Squibb
Thioguanine, 6-TG	Thioguanine	Antimetabolito usado no tratamento de AML, CML, CLL.	GlaxoSmith-Kline

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Thiotepa	Thioplex	Thiotepa é um agente citotóxico do tipo polifuncional, relacionado quimicamente e farmacologicamente à mustarda de nitrogênio. Thiotepa tem sido experimentado com resultados variáveis no alívio de uma ampla variedade de doenças neoplásticas. Entretanto, s resultados mais consistentes têm sido vistos nos tumores a seguir: 1. Adenocarcinoma da mama. 2. Adenocarcinoma do ovário. 3. Para controlar efusões intracavitárias secundárias para doenças neoplásticas difusas ou localizadas de vários poços serosais. 4. Para o tratamento de carcinoma papilar superficial da bexiga urinária. Embora agora largamente sobrepujada por outros tratamentos, tiotepa tem sido eficaz contra outros linfomas, tais como linfosarcoma e doença de Hodgkin.	Immunex Corporation
Topotecan	Hycamtin	Tratamento de pacientes com carcinoma metastático do ovário depois da insuficiência da quimioterapia inicial ou subsequente. Tratamento de câncer de pulmão de célula pequena sensível à doença depois da insuficiência da quimioterapia de primeira linha.	GlaxoSmith-Kline
Toremifene	Fareston	Tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na fase pós-menopausa.	Chiron Corp.
Tositumomab	Bexxar	Accel. Approv. (benefício clínico não estabelecido) Tratamento de pacientes com CD20 positivo, folicular, linfoma de não Hodgkin, com e sem transformação, cuja doença é refratária à Rituximab e tem reincidência em seguida à quimioterapia	Corixa Corporation

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Trastuzumab	Herceptin	<p>HERCEPTIN como um agente único é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático cujos tumores superexpressam a proteína HER2 e que receberam um ou mais regimes de quimioterapia para sua doença metastática.</p> <p>Herceptin em combinação com paclitaxel é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático cujos tumores superexpressam a proteína HER-2 e não receberam quimioterapia para sua doença metastática</p>	Genentech, Inc.
Tretinoin, ATRA	Vesanoid	Indução de remissão em pacientes com leucemia promielocítica aguda (APL) que são refratários à ou incapazes de tolerar regimes quimioterápicos citotóxicos baseados em antraciclina.	Roche
Mustarda de Uracil	Capsulas de Mustarda de Uracil	Usado no tratamento de CML, NHL e CLL.	Robertson Laboratories
Valrubicin	Valstar	Para terapia intravesical de carcinoma refratário à BCG <i>in situ</i> (CIS) da bexiga urinária em pacientes para os quais cistectomia imediata seria associada a mortalidade ou morbidez inaceitável.	Anthra □ Medeva
Vinblastine	Velban	Vinca alquiloide usada no tratamento de muitos tipos de câncer.	Eli Lilly
Vincristine	Oncovin	Vinca alquiloide usada no tratamento de muitos tipos de câncer.	Eli Lilly
Vinorelbine	Navelbine	Agente único ou em combinação com cisplatina para o tratamento de primeira linha de pacientes de ambulatório com câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC) não ressecável, avançado.	GlaxoSmith-Kline

Genérico	Nome comercial	Indicação	Companhia
Vinorelbine	Navelbine	Navelbina é indicada como um agente único ou em combinação com cisplatina para o tratamento de primeira linha de pacientes de ambulatório com câncer de pulmão de célula não pequena não ressecável, avançado (NSCLC). Em pacientes com NSCLC no Estágio IV, Navelbina é indicado como um agente único ou em combinação com cisplatina. Em NSCLC no Estágio III, a Navelbina é indicada em combinação com cisplatina.	GlaxoSmith-Kline
Zoledronato	Zometa	Usado no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, em pacientes com metástase de osso documentada de tumores sólidos, em conjunto com terapia antineoplástica padrão. O câncer de próstata deverá ter progredido após o tratamento com pelo menos uma terapia hormonal	Novartis

Tabela 5: Compostos antiangiogênicos avançados na clínica

Produto	Mecanismo de Ação	Fase Clínica	Marketing Co.
Sorafenib	Inibe VEGFR2, VEGFR3, Raf Kinase e PDGFRa	Pré-registro	Bayer/Onyx
Sutent	Inibe VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, CSF-1, Fit-3, e C-Kit	Pré-registro	Pfizer
Thalomid	Composto antiangiogênico de mecanismo de ação desconhecido	III	Celgene
Revlimid	Composto antiangiogênico de mecanismo de ação desconhecido	III	Celgene
Vatalanib	Inibe VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, e C-Kit	III	Novartis/Schering
ZD-6474	Inibe VEGFR2, e EGFR	III	AstraZeneca

Neovastat	Extrato líquido derivado de cartilagem de tubarão que bloqueia VEGFR2 e inibe MMP-1, MMP-9 e MMP-12	III	AEterna
GSK-786024	Inibe VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3	II	GlaxoSmithKline
AEE-788	Inibe EGFR, HER2 e VEGFR	II	Novartis
AG-13736	Inibe VEGFR1, VEGFR2 e PDGF	II	Pfizer
AMG706	Inibe VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, Ret, e C-Kit	II	Amgen
AZD-2171	Inibe VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, e EGFR	II	AstraZeneca
BIBF-1120	Inibe VEGFR, FGFR, e PDGFR	II	Boehringer Ingelheim
CP-547,632	Inibe VEGFR1 e VEGFR2	II	Pfizer/OSI Pharma
Midostaurin	Inibe Cinase FLT3, VEGFR2, e várias cinases de PKC	II	Novartis
SU-6668	Inibe VEGFR1, PDGF e FGFR	II	Pfizer/Taiho
CDP-791	Inibe VEGFR2	II	UCB/Imclone Systems
PI-88	Inibe heparinase, liga para VEGF, FGF1, FGF2 e estimula a liberação de TGF β 1	II	Progen
PCK-3145	Liga ao receptor de laminin e VEGFR2, e regulação descendente da expressão de MMP9	II	Procyon Biopharma
Atiprimod	Inibe IL6 e secreção de VEGF	II	Callisto Pharmaceuticals
A6	Oitavo aminoácido, peptídeo derivado de uPA	II	Angstrom Pharmaceuti-

	que inibe a atividade de uPAR		cals
Angiostatin	Inibidor de angiostatina peptídica que é um fragmento do plasminogênio do fator de coagulação sanguínea	II	Alchemgen Therapeutics
Cilengitide	Peptídeo Cíclico que é um antagonista de integrina alfa-v	II	Merck
Enodstatin	Inibidor de angiogênese peptídica baseado em fragmento de Colágeno XVIII	II	Alchemgen Therapeutics
rPF4	Forma recombinante de Fator de Plaqueta 4	II	Repligen Clinical Partners
Vitakin	Antagonista de anticorpo de ingrinas alfa-v-beta-3	II	MedImmune
Volociximab	Antagonista de anticorpo de ingrinas alfa-v-beta-3	II	Biogen Idec/Protein Design Labs
2-metoxiestradiol	Metabolito de estrógeno que inibe a tradução de HIF1a	II	EntreMed
AP-23573	Inibe mTOR	II	Ariad Pharmaceuticals
TK1 que inibe EGFR	TKI que inibe EGFR	II	Pfizer
Actimid	Derivado de Talomida	II	Celgene
Combretastatin A4 pró-fármaco	Agente desestabilizante de Tubulin	II	Oxigene
Endo Tag 1	Agente antineovascular, formação de paclitaxel encapsulado em lipossomas positivamente carregados	II	Medigene
Enzastaurin	Inibidor de proteína cinase C-beta	II	Eli Lilly

Ceflatonin	Induz apoptose	II	ChemGenex Pharmaceuticals
Silipide	Um complexo de silibin e fosfatidilcolina	II	Indena
INGN-241	Terapia de gene baseada na codificação do gene mda-7 para IL-24	II	Introgen Therapeutics
OSI-461	Inibe fosfodiesterase de cGMP	II	OSI Pharmaceuticals
Patupilona	Um agente estabilizador de microtúbulo não taxano	II	Novartis
Squalamina	Bloqueia cofatores angiogênicos múltiplos	II	Genaera
Tacedinalina	Inibidor de desacetilação de histona cistostática	II	Pfizer
UCN-01	Inibidor de serina-treonina cinases, incluindo proteína cinase C	II	NCI
UK-356202	Ativador de plaminogenio tipo Urocinase	II	Pfizer

Tabela 6: Terapias de Combinação para uso em oncologia

ABVD	Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina, e Dacarbazina
AC	Doxorrubicina e Ciclofosfamida
BEP	Bleomicina, Etoposide e Cisplatina
CAF	Ciclofosfamida, Doxorrubicina e 5-Fluorouracil (5FU)
CAV	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina
Carboplatin-Etoposide	Carboplatina e Etoposide
ChIVPP	Clorambucil, Vinblastina, Procarbazina, e Prednisolona
CHOP	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, e Prednisolona
CHOP-R	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona, e Rituximab

ABVD	Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina, e Dacarbazina
CMF	Ciclofosfamida, Metotrexato e 5FU
CVAMP	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, e Metilprednisolona
De Gramont	5FU e leucovorin
DHAP	Dexametasona, Citarabina, e Cisplatina
DAHP-R	Dexametasona, Citarabina, Cisplatina e Rituximab
Doxorubicin-Ifostamito	Doxorrubicina e Ifostamida
EC	Epirubicina e Ciclofosfamida
ECF	Epirubicina, Ciclofosfamida, e 5FU
ECMF	Epirubicina, Ciclofosfamida, Metotrexato, e 5FU
EEX	Epirubicina, Oxaliplatina, e Capecitabina
ECX	Epirubicina, Cisplatina, e Capecitabina
ESHAP	Etoposida, Metil-prednisolona, Citarabina e Cisplatina
FEC	5FU, Epirubicina, e Ciclofosfamida
Gemcarbo	Gemcitabina e Carboplatina
Gemcitabina-Cisplatina	Gemcitabina e Cisplatina
Irinotecan-De Gramont	Irinotecan, 5FU e Leucovorin
MIC	Mitomicina, Ifosamida e Cisplatina
MM	Metotrexato e Mitoxantrona
MMM	Metotrexato, Mitomicina, e Mitoxantrona
MVP	Mitomicina, Vinblastina e Cisplatina
FOLFOX	5FU, Oxilaplatina e Leucovorina
FOLFIRI	5FU, Leucovorina e Irinotecan
Paclitaxel-Carboplatina	Paclitaxel e Carboplatina
PmitCebo	Prednisolona, Mitoxantrona, Ciclofosfamida, Etoposida, Bleomicina e Vincristina
VAD	Vincristina, Doxorrubicina, e Dexametasona
VAPEC-B	Vincristina, Doxorrubicina, Prednisolona, Etoposide, Ciclosfosfamida e Bleomicina
Vinorelabina-Cisplatina	Vinorelabina e Cisplatina

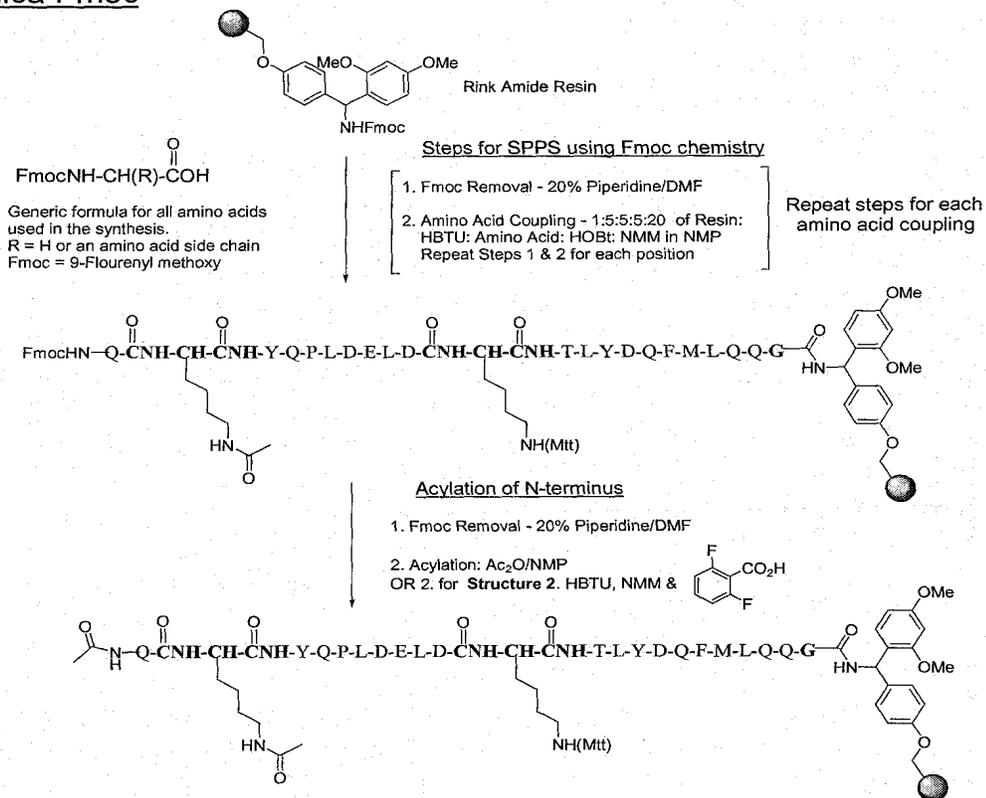
A versatilidade da invenção é ilustrada através dos Exemplos a

seguir, que ilustram modalidades típicas da invenção e não estão limitadas às reivindicações ou à especificação de maneira alguma.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: Síntese de compostos exemplares:

5 Esquema 1. Síntese de fase sólida de uma cadeia de peptídeo usando a química Fmoc



[legendas:] (1) Resina de amida **rink** (2) Fórmula genérica para todos os aminoácidos usados na síntese. R = H ou uma cadeia lateral de aminoácidos
Fmoc = 9-fluorenila metóxi (3) Remoção de Fmoc – 20%Piperidina/DMF

10 (4) Acoplamento de Aminoácidos – 1:5:5:5:20 de Resina: HBTU: Aminoácido: HOBT: NMM em NMP

Repetir Etapas 1 & 2 para cada posição

(5) Repetir Etapas para cada acoplamento de aminoácido

(6) Aquilação de terminação N (7) 1. Remoção de Fmoc- 20% Piperidina/DMF

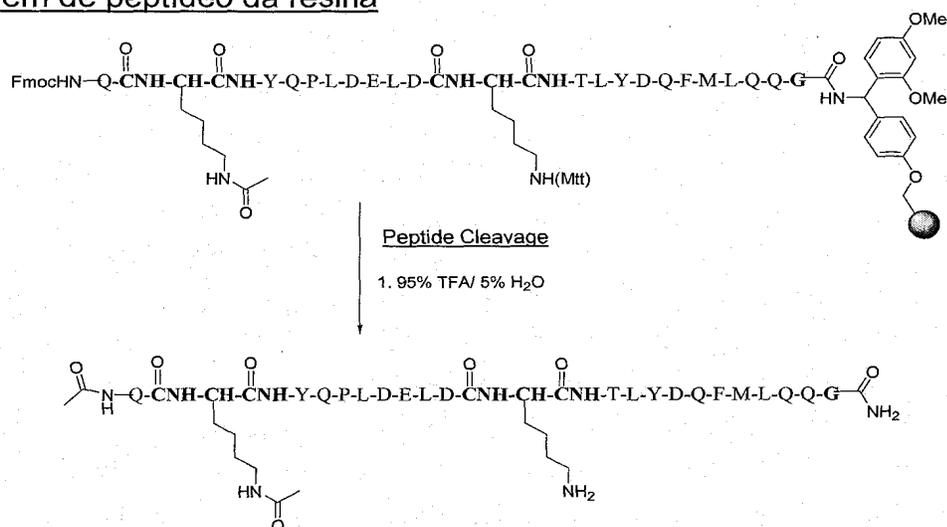
15

(8) 2. Aquilação: Ac_2/NMP

OR 2. para a Estrutura 2. HBTU, NMM &

EXEMPLO 2: Clivagem de resina do peptídeo preparado como no EXEMPLO 1.

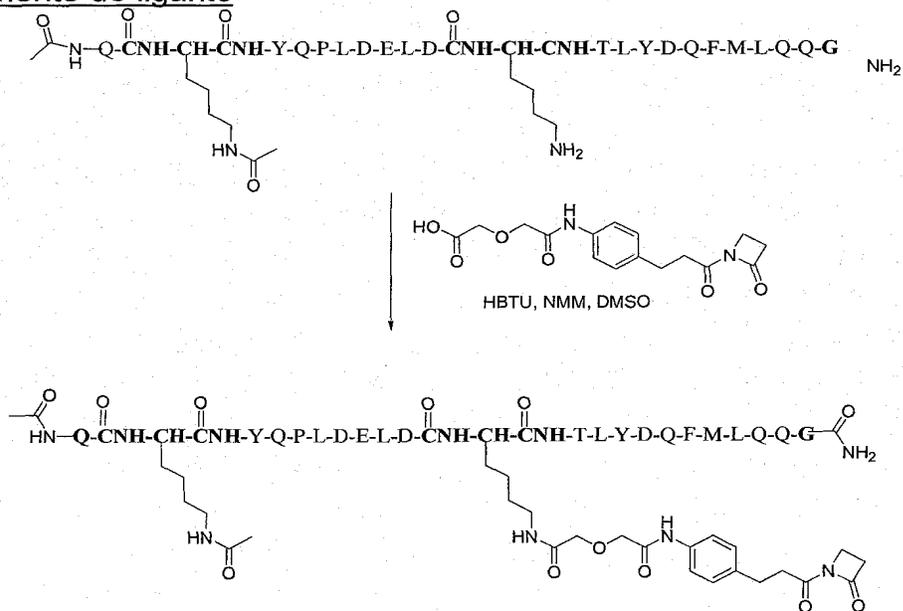
Clivagem de peptídeo da resina



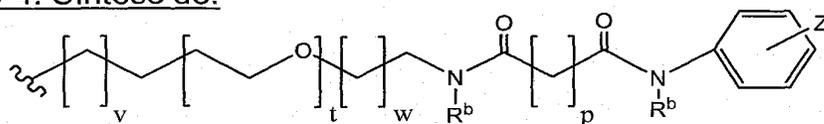
[legenda:] (1) Clivagem de Peptídeo

5 **EXEMPLO 3: Acoplamento para o ligante do composto preparado como no EXEMPLO 2.**

Acoplamento de ligante

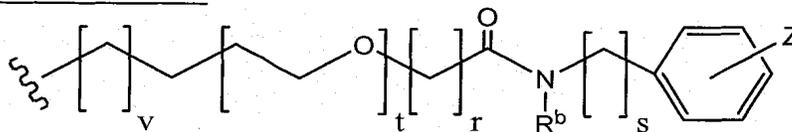


EXEMPLO 4: Síntese de:



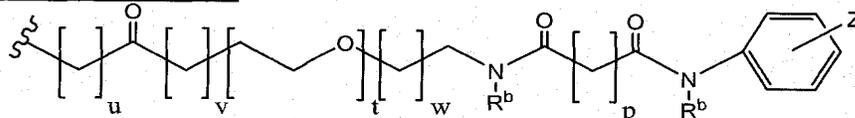
é provida na Figura 12.

EXEMPLO 5: Síntese de:



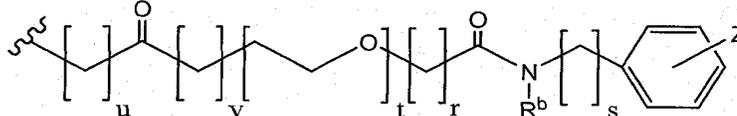
é provida na Figura 13.

EXEMPLO 6: Síntese de:



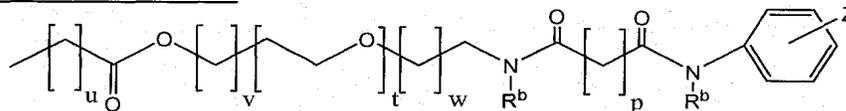
5 é provida na Figura 14.

EXEMPLO 7: Síntese de



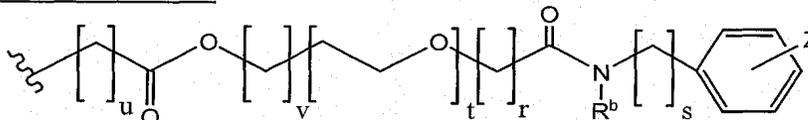
é provida na Figura 15.

EXEMPLO 8: Síntese de:



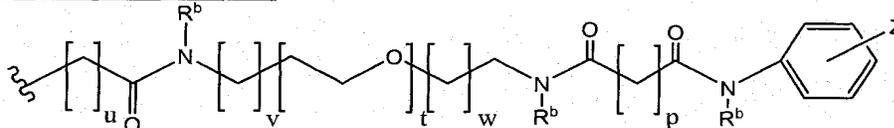
é provida na Figura 16.

10 **EXEMPLO 9: Síntese de:**



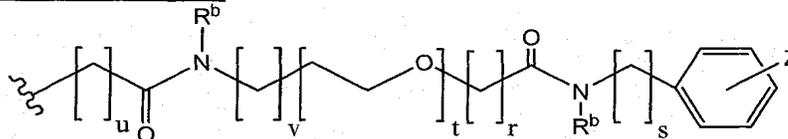
é provida na Figura 17.

EXEMPLO 10: Síntese de:

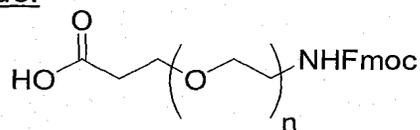


é provida na Figura 18.

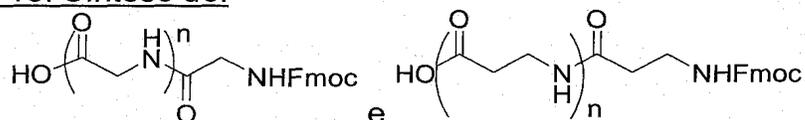
EXEMPLO 11: Síntese de:



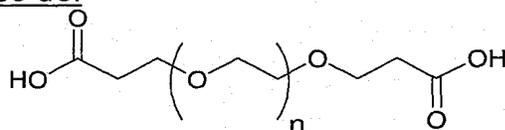
15 é provida na Figura 19.

EXEMPLO 12: Síntese de:

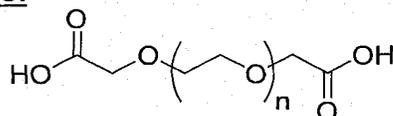
é provida na Figura 20.

EXEMPLO 13: Síntese de:

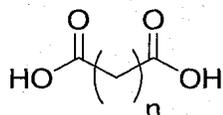
é provida na Figura 21.

5 **EXEMPLO 14: Síntese de:**

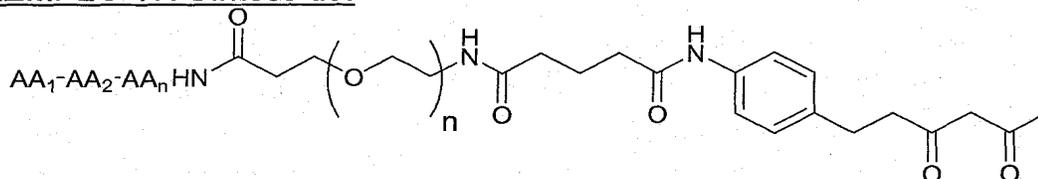
é provida na Figura 22.

EXEMPLO 15: Síntese de:

é provida na Figura 23.

EXEMPLO 16: Síntese de:

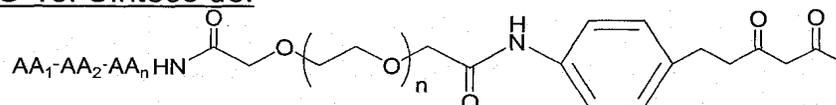
10 é provida na Figura 24.

EXEMPLO 17: Síntese de:

15 é provida na Figura 25. Embora este EXEMPLO use o composto do EXEMPLO 12, ele poderá também suficientemente empregar os compostos do EXEMPLO 13. Além disso, embora este EXEMPLO mostre ligação à terminação N, o ácido livre no lado esquerdo dos compostos dos EXEMPLOS 12 e 13 pode também estar ligado a qualquer uma cadeia lateral nucleofílica em um peptídeo, tais como as cadeias laterais C, K, S, T ou Y. Como é também

mostrado neste EXEMPLO, o grupo de proteção Fmoc amino no lado direito dos compostos dos EXEMPLOS 12 e 13 é usado para ligar ao grupo de reconhecimento, Y, através de uma ligação de amida.

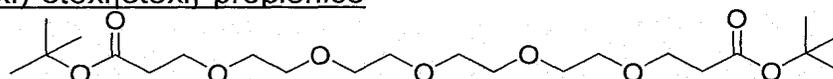
EXEMPLO 18: Síntese de:



5 é provida na Figura 26. Embora este EXEMPLO use o composto do EXEMPLO 15, ele poderá também suficientemente empregar os compostos dos EXEMPLOS 14 e 16. Além disso, embora este EXEMPLO mostre ligação à
 10 terminação N, o ácido livre no lado esquerdo dos compostos dos EXEMPLOS 14 a 16 pode também estar ligado a qualquer uma cadeia lateral nucleofílica em um peptídeo, tais como as cadeias laterais C, K, S, T ou Y. Como é também mostrado neste EXEMPLO, o grupo de proteção Fmoc amino no lado direito dos compostos dos EXEMPLOS 14 a 16 é usado para ligar ao grupo de reconhecimento, Y, através de uma ligação de amida.

EXEMPLO 19: Síntese de:

15 terc-butil éster de ácido 3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-terc-Butoxicarbonil-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etóxi]-etóxi]-etóxi]-etóxi]-propiónico

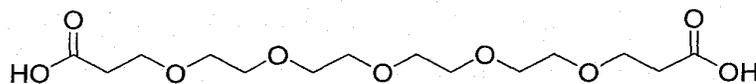


O composto do título foi preparado usando um método reportado (O. Seitz e H. Kunz, J. Org. Chem. 62:813-826 (1997)). Uma pequena porção de metal de sódio foi adicionada a uma solução de tetra(etileno glicol)
 20 (47,5 g, 244 mmols) em THF (200 ml) e agitada até que o sódio estivesse dissolvido completamente. Acrilato de ^tButila (94 g, 730 mmols) foi depois adicionado e agitado continuando por 2 dias a TA (temperatura ambiente). Outra batelada de acrilato de ^tButila (94 g, 730 mmols) foi adicionada e agitada continuando por outros 2 dias. A mistura de reação foi neutralizada com
 25 umas poucas gotas de 1N HCl e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em água e extraído com acetato de etila (3 X 150 ml). Camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre sulfato de sódio. A evaporação de voláteis sobre pressão reduzida proveu o produto bruto como um líquido incolor que foi purificado usando coluna de

sílica-gel (42 g, 51%).

EXEMPLO 20: Síntese de:

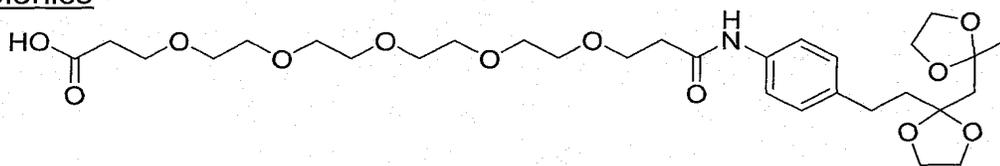
Ácido 3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-Carbóxi-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etóxi)-etóxi]-etóxi}-
propiónico



5 Uma solução de terc-butil éster de ácido 3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-terc-
Butoxicarbonil-etóxi)-etóxi]-etóxi]-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico (6 g, 18,6
mmols) em anisol (20 ml) foi resfriada em um banho de gelo e ácido trifluoro-
acético (65 g) foi adicionado. Depois de 3 horas a temperatura ambiente os
voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi particionados
10 entre acetato de etila (50 ml) e 5% de solução de bicarbonato de sódio. A
camada aquosa foi acidificada com 1 N HCl, saturada com NaCl e depois
extraída com acetato de etila (3 X 50 ml). As camadas orgânicas combina-
das foram lavadas com salmoura e secadas sobre sulfato de sódio. A remo-
ção de voláteis sob a pressão reduzida proveu o produto como um líquido
15 incolor que sólificou mediante refrigeração (3,8 g, 82%).

EXEMPLO 21: Síntese de:

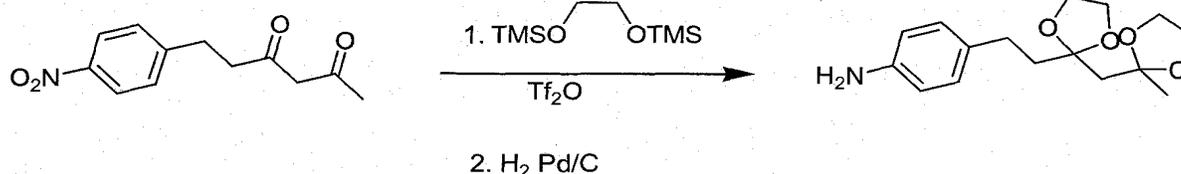
Ácido 3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(4-{2-[2-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-ilmetil)-
[1,3]dioxolan-2-il]-etil}-fenilcarbamoil)-etóxi]-etóxi]-etóxi]-etóxi)-etóxi)-
propiónico



20 O composto do EXEMPLO 20 (0,6 g, 1,8 mmol) foi dissolvido em
diclorometano (10 ml) e 4-{2-[2-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-ilmetil)-[1,3]dioxolan-
2-il]-etil}-fenilamina (0,3 g, 1,4 mmol) seguido por EDCI (0,28 g, 1,8 mmol) foi
adicionado a temperatura ambiente. Depois de 1 hora a temperatura ambi-
ente o RM foi lavado com água e secado sobre sulfato de sódio. A evapora-
ção de voláteis e purificação sobre coluna de sílica gel com 1 a 15% de me-
25 tanol em diclorometano proveu o composto do título como uma goma (0,47
g, 32%).

EXEMPLO 22: Síntese de:

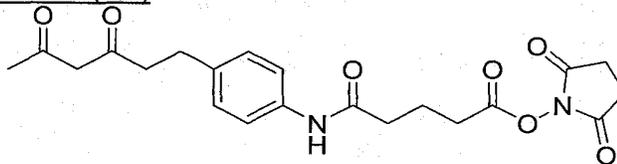
4-{2-[2-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-ilmetil)-[1,3]dioxolan-2-il]-etil}-fenilamina



Um frasco secado em forno limpo foi carregado com o 6-(4-nitrofenil)-hexano-2,4-diona (3,7g, 15,72 mmols), CH₂Cl₂ seco (20 ml) seguido por bisTMS etileno glicol (38,5 ml, 157,3 ml) foram adicionados a um frasco e a solução resultante foi resfriada até -5^oC com agitação sob argônio. TM-SOTf (300μl) foi adicionado à mistura de reação e a solução foi agitada a -5^oC durante 6 horas. A reação foi resfriada com piridina (10 ml) e despejado em NaHCO₃ saturado. A mistura foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada (Na₂SO₄) e concentrada para dar um sólido amarelo. O sólido foi triturado com hexanos para dar um sólido amarelo pálido fluído livre (3,5g, 72%) que foi dissolvido em EtOAc (50 ml) e hidrogenado em uma bateadeira Parr começando com 50 psi de pressão de hidrogênio. Depois de duas horas a reação foi filtrada através de um envoltório de celite, a celite foi totalmente lavada com CH₂Cl₂/MeOH e os orgânicos combinados foram concentrados para dar o composto do título (1,46 g, 100%) como um óleo que solidifica mediante a duração da experiência.

EXEMPLO 23: Síntese de:

Síntese de 2,5-dioxo pirrolidin-1-il éster de ácido 4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-butírico (10)



Etapa 1: 6-(4-Nitro-fenil)-hexano-2,4-diona (11)

A um frasco de reação (quente e secado a vácuo e equipado com uma barra giratória magnética) foi adicionado tetra-hidrofurano e lítio diisopropilamida (2M heptano / etilbenzeno / tetra-hidrofurano; 69,4 mL, 138,9 mmols). A solução resfriada até -78^oC. Pentano-2,4-diona (7,13 mL, 69m4 mmols) foi adicionado em gotas e a solução agitada 30 minutos a -78^oC. 4-nitrobenzil bromida (15,0 g, 69,4 mmols) foi adicionado em uma por-

ção. A solução foi removida do banho de gelo seco/acetona, deixada para esquentar até a temperatura ambiente e agitada 16 horas. A solução foi resfriada até aproximadamente 0° C e a reação resfriada com 1M HCl. Tetra-hidrofurano foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi absorvido em diclorometano e lavado com 1M HCl e salmoura. As camadas aquosas foram novamente lavadas com diclorometano. As camadas de diclorometano combinadas foram secas (Na₂SO₄) e removidas sob pressão reduzida. A cromatografia de coluna instantânea gradiente (FCC) foi realizada usando 5% e 15% de acetato de etila/hexanos para render o composto do título (8,5 g, 52%; sólido amarelo). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), δ 7.4 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), δ 5.45 (s, 1 H), δ 3.06 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), δ 2.64 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), δ 2.04 (s, 3 H).

Etapa 2: ácido 4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-butírico (12)

200 mL de tetra-hidrofurano, 6-(4-nitro-fenil)-hexano-2,4-diona (8,0 g, 34,0 mmols) e di-hidro-piran-2,6-diona (3,88 g, 34,0 mmols) foram adicionados a um frasco de reação. O frasco de reação foi purgado três vezes com argônio. Aproximadamente 200 mg de paládio (10 % em peso sobre carbono ativado) foram adicionadas. O frasco de reação foi purgado novamente com argônio e o excesso de hidrogênio introduzido através de um balão. A solução agitada 16 horas a temperatura ambiente. O hidrogênio removido sob pressão reduzida e o catalisador removido por filtragem através de celite. Tetra-hidrofurano removido sob pressão reduzida para render o composto do título (10,5 g, 97%, sólido amarelo).

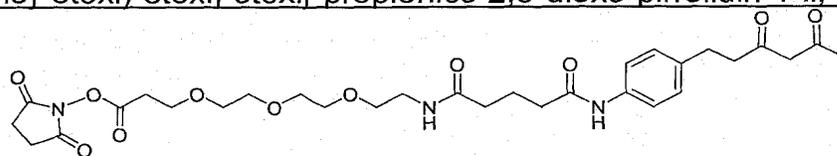
Etapa 3: 2,5-dioxo pirrolidin-1-il éster de ácido 4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-butírico (10)

Para um frasco de reação (aquecido e secado a vácuo e equipado com uma barra giratória magnética) foi adicionado ácido 4-[4-(3,5-dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-butírico (10,53 g, 33,0 mmols), N-hidroxissuccinimida (3,8 g, 33,0 mmols) e cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (6,3 g, 33,0 mmols) e diclorometano (250 mL). A solução foi agitada sob nitrogênio a temperatura ambiente por 16 horas depois lavada com 10% de ácido cítrico, salmoura e secada (Na₂SO₄). O diclo-

rometano foi removido sob pressão reduzida. FCC com 70% de acetato de etila / hexanos deu o composto do título (7,4 g, sólido amarelo, 54%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.87 (s, 1 H), δ 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), δ 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), δ 5.46 (s, 1 H), δ 2.89 (t (& m), J = 8.1 Hz (for the t), 7 H), δ 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), δ 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), δ 2.47 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), δ 2.21 (p, J = 6.6 Hz, 2 H), δ 2.04 (s, 3 H).

EXEMPLO 24: Síntese de:

Síntese de éster de ácido 3-{2-[2-(2-{4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-butirilamino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il, (20)



10 Etapa 1: terc-butil éster de ácido 3-{2-[2-(2-Hidróxi-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico

Metal Na (catalítico) foi adicionado a uma solução de agitação de terc-butil éster de ácido acrílico (6,7 mL, 46 mmols), e 2-[2-(2-hidróxi-etóxi)-etóxi]-etanol (20,7 g, 138 mmols) em THF (100 mL) a 0 °C e a mistura foi agitada durante a noite. O solvente foi removido e o óleo remanescente dissolvido em EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (3 × 50 mL), e secada sobre Na_2SO_4 e o solvente removido *in vacuo* para dar um óleo que corresponde ao composto do título que seria usado como está para a próxima etapa. (M + 1) = 279.

20 Etapa 2: terc-butil éster de ácido 3-{2-[2-(2-Tosilsulfonilóxi-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico

Cloreto de toсила (22,3 g, 117 mmols) foi adicionado em porções para uma solução de agitação de terc-butil éster de ácido 3-{2-[2-(2-hidróxi-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico (16,3 g, 58,6 mmols) e 60 mL de piridina em (240 mL) e a mistura foi agitada durante a noite. A reação foi resfriada com água (300 mL) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 × 100 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com HCl (1N, 100 mL), água (100 mL), e seca sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido *in vacuo* para dar um óleo que corresponde ao composto do título

que deverá ser usado como está para a próxima etapa. (M + 1) = 433.

Etapa 3: terc-butil éster de ácido 3-{2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico

NaN₃ (35g, 538 mmol) foi adicionado para uma solução de agi-
 5 tação de terc-butil éster de ácido 3-{2-[2-(2-tosilsulfonilóxi-etóxi)-etóxi]-
 propiónico (20g, 46 mmols) em DMF (150 mL) e a reação foi agitada durante
 a noite. A reação foi diluída com água (200 mL) e extraída com EtOAc (4 ×
 100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (100 mL) e salmoura (100
 mL) e secada sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo* para dar um
 10 óleo. A cromatografia de coluna EtOAc/Hex (1:4) deu um óleo que corres-
 ponde ao terc-butil éster de ácido 3-{2-[2-(2-azido-etóxi)-etóxi]-etóxi}-
 propiónico, (M + 1) = 304. Esse óleo foi hidrogenado usando Pd (5% em
 carbono) em EtOAc sob hidrogênio (1 atm.) durante 3 dias. O catalisador foi
 removido por filtração e o solvente removido *in vacuo* para dar um óleo cor-
 15 respondente ao composto do título, (M + 1) = 278.

Etapa 4: terc-butil éster de ácido 3-{2-[2-(2-{4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)-
 fenilcarbamoil]-butirilamino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico

Uma solução de ácido 4-[4-(3,5-dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-
 20 butírico 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster (1,5 g, 3,6 mmols), terc-butil éster de
 ácido 3-{2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico (1,0 g, 3,6 mmols) e
 DIEA (1,3 µL, 7,2 mmols) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi agitada a temperatura am-
 biente durante a noite. O solvente foi removido *in vacuo* e o óleo residual
 purificado usando cromatografia de coluna EtOAc/MeOH (95:5) para dar o
 composto do título como um óleo transparente, (M + 1) = 579.

25 Etapa 5: éster de ácido 3-{2-[2-(2-{4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)-fenilcarbamoil]-
 butirilamino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ila

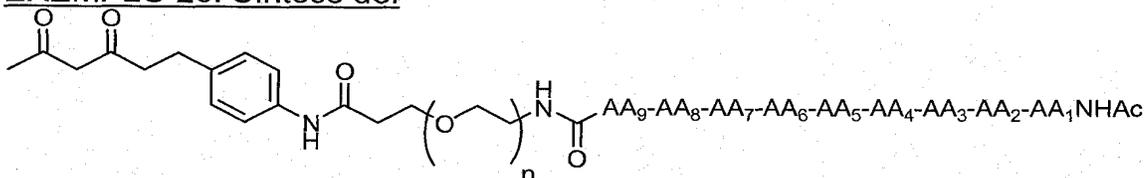
terc-butil éster de ácido 3-{2-[2-(2-{4-[4-(3,5-Dioxo-hexil)-
 30 fenilcarbamoil]-butirilamino}-etóxi)-etóxi]-etóxi}-propiónico (400 mg, 0,692
 mmol) foi dissolvido em TFA/CH₂Cl₂ (1:1, 3 mL) e a mistura agitada durante
 a noite. O solvente foi removido para dar um óleo como ácido intermediário.
 Esse óleo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (4 mL) contendo DIEA (569 µL, 3,09
 mmols), N-hidroxissuccinimida (119 mg, 1,03 mmol) e EDC (197 mg, 1,0

mmol) e a mistura agitada durante a noite. O solvente foi removido e o óleo residual foi purificado usando cromatografia de coluna EtOAc/MeOH (95:5) para dar um óleo como o composto do título, $(M + 1) = 620$.

EXEMPLO 25: Síntese de Composto alvo AA

5 O composto dos EXEMPLOS 17 ou 18 pode ser ligado ao anticorpo 38C2 através do procedimento a seguir: Um mL de anticorpo 38C2 em fosfato salino tamponado (10 mg/mL) é adicionado a 12 μ L de um 10 mg/mL de solução de estoque do agente alvo AA e a mistura resultante mantida a temperatura ambiente por 2 horas antes de usar.

10 **EXEMPLO 26: Síntese de:**



é provida na Figura 27. Embora este EXEMPLO use o composto do EXEMPLO 12, ele pode também suficientemente empregar os compostos do EXEMPLO 13.

EXEMPLO 27:

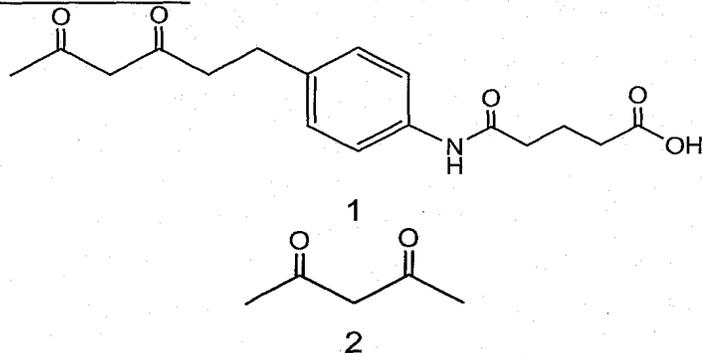
15 C. Rader, *et al.*, J. Mol. Biol. 332:889-899 (2003) detalha um método de fazer h38c2. A seguir estão os detalhes dos resultados, materiais e métodos nesta referência.

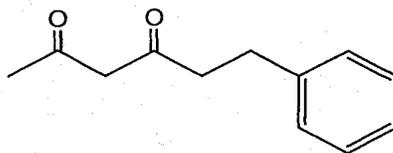
A Humanização de gene de Ser Humano Vk DPK-9 e gene de ser humano Jk JK4 foi usada como estrutura para a humanização do domínio variável de cadeia leve kappa, e gene de ser humano VH DP-47 e gene J_H de ser humano J_H4 são usados como estruturas para a humanização do domínio variável de cadeia pesada de m38C2. Todo os resíduos da região de determinação da complementaridade (CDR), como definido por Kabat *et al.*, como também os resíduos de estruturas definidos em ambos os domínios variáveis de cadeia leve e cadeia pesada, foram enxertados a partir de m38C2 na estrutura de ser humano. A seleção de resíduos de estruturas enxertados pode ser baseada na estrutura de cristal de camundongo mAb 33F12 Fab (PDB 1AXT). mAb 33F12 Fab compartilha uma homologia de sequência a 92% com m38c2 nos domínios variáveis e comprimentos de

CDR idênticos. Além do mais, ambos 33F12 e m38C2 têm atividade catalítica similar. Os resíduos de estrutura consistiam de cinco resíduos na cadeia leve e sete resíduos na cadeia pesada (Figura 7A), e abrangendo os resíduos que têm probabilidade de participar direta ou indiretamente na atividade catalítica de m38C2. Esses incluem lisina reativa de m38C2, Lys^{H93}, que é posicionada na região 3 da estrutura (FR3) da cadeia pesada. Seis resíduos, Ser^{H35}, Val^{H37}, Trp^{H47}, Trp^{H103}, e Phe^{L98}, que são conservados entre camundongos mAbs 33F12 e 38C2, estão dentro de um raio de 5-Å do grupo amino ε de Lys^{H93}. Esses resíduos foram também conservados na humanização. Lys^{H93} fica no fundo de um substrato altamente hidrofóbico ligando sítios de camundongo mAbs 33F12 e 38C2. Em adição aos resíduos de CDR, um número de resíduos de estruturas marca este bolso. Entre esses, Leu^{L37}, Gln^{L42}, Ser^{L43}, Val^{L85}, Phe^{L87}, Val^{H5}, Ser^{H40}, Glu^{H42}, Gly^{H88}, Ile^{H89}, e Thr^{H94} foram enxertados na estrutura de ser humano.

Expressão: A fusão dos domínios variáveis humanizados para os domínios constantes do ser humano C_K e C_{Y1}1, h38C2 foi inicialmente gerada como Fab expresso em *E. coli*. Em seguida, h38c2 IgG foi formado de h38c2 Fab usando o vetor PIGG construído para a expressão de IgG1 de ser humano em células de mamíferos. Sobrenadantes de células 293T de ser humano transfectadas transientemente foram submetidas à cromatografia de afinidade na proteína recombinante A, rendendo aproximadamente 1 mg/L h38C2 IgG1. A pureza foi estabelecida por SDS-PAGE seguida por coloração azul Coomassie.

β-Compostos de Diketona -





3

A enaminona formada pela adição covalente de uma β -dicetona com m38c2 tem uma característica de absorção de UV a $\lambda_{\max} = 318$ nm. Como m38C2 IgG, h38C2 IgG mostrou a absorção de enaminona característica depois da incubação com β -dicetona. Como um controle negativo, o anti-HIV-1 gp120 mAb b12 de ser humano recombinante com o mesmo isotipo IgG1 como h38C2 mas sem a lisina reativa, não revelou absorção de enaminona depois da incubação com β -dicetona 2. Para uma comparação quantitativa da ligação de β -dicetonas para m38C2 e h38C2, os autores usaram uma ELISA de prova. Os anticorpos foram incubados com concentrações aumentadas de β -dicetonas 2 e 3 e ensaiados contra β -dicetona 1 conjugada BSA imobilizada. A dissociação de equilíbrio aparente cotantes foram 38 μ M (m38C2) e 7,6 μ M (h38C2) para β -dicetona 2 e 0,43 μ M (m38C2) e 1,0 μ M (h38C2) para β -dicetona 3, revelando propriedades de ligação de β -dicetona similares para camundongo e anticorpo humanizado (Figura 6).

Modelagem molecular – Um modelo molecular de h38C2 Fab foi construído por modelagem de homologia usando a estrutura de cristal de uma aldolase de anticorpo relacionada, camundongo 33F12 Fab (D do Banco de Dados de Proteína: 1AXT), como um gabarito. A estrutura de cristal de camundongo 33F12 Fab foi previamente determinada em uma resolução de 2,15 Å.⁴ O alinhamento de camundongo 33F12 e sequências de aminoácidos 38C2 usando o módulo de HOMOLOGIA dentro do software INSIGHT II (Accelrys) confirmou que ambas as sequências são altamente homólogas. Elas diferem umas das outras por 19 for a dos 226 aminoácidos nos dois domínios variáveis, e seus CDRs compartilham os mesmos comprimentos. Além disso, para a homologia de sequência alta, ambas as exibem similaridade estrutural considerável, quando observadas por uma estrutura de cristal de baixa resolução de 38C2. Os resíduos no modelo foram mudados para adaptar para a sequência de aminoácido h38C2, e as cadeias laterais foram

colocadas com base nos rotâmeros padrão. Esse modelo foi depois minimizado com o módulo DISCOVER em INSIGHT II usando 100 etapas cada da minimização de descida mais escarpada seguida pela minimização gradiente conjugada.

5 *Construção de h38C2 Fab* – As sequências dos domínios de cadeias leve e pesada variáveis de m38C2 (SEQ ID NOs:15 e 16, respectivamente) como também as sequências de linhagens germilinas de ser humano DPK-9 (SEQ ID NO:17), JK4 (SEQ ID NO:18), DP-47 (SEQ ID NO:19), e JH4 (SEQ ID NOs:20, 187 e 188) (V BASE; <http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>) foram usadas para projetar superpondo oligonucleotídeos para a montagem sintética de V_K e V_H , humanizados, respectivamente. Aos sítios de N-glicosilação com a sequência NXS/T como também os sítios de restrição interna *HindIII*, *XbaI*, *SacI*, *Apal*, e *SfiI* foram evitados. O PCR foi realizado usando o Sistema Expand High Fidelity PCR (Roche Molecular Systems). Os oligonucleotídeos V_K humanizados foram: senso de flanco L (Rader, C., Ritter, G., Nathan, S., Elia, M., Gout, I., Junbluth, A.A., J. Biol. Chem. 275: 13668-13676 (2000)) (senso 5'-GAGGAGGAGGAGGAGGGCCAGGCGGCCGAGCTCCAGATGACCCAGTCTCTCCA-3' SEQ ID NO:179); h38C2L1 (senso; 5'-GAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGCGTCACCATCACTTG-3') (SEQ ID NO:1); h38C2L2 (antissenso; 5'-ATTCAGATATGGGCTGCCATAAGTGTGCAGGAGGCTCTGACTGGAGCGCAAGTGATGGTGACGCGGTC-3') (SEQ ID NO:2); h38C2L3 (sense; 5'-TATGGCAGCCCATATCTGAATTGGTATCTCCAGAAACCAGGCCAGTCTCCTAAGCTCCTGATCTAT-3') (SEQ ID NO:3); h38C2L4 (antissenso; 5'-CTGAAACGTGATGGGACACCACTGAAACGATTGGACACTTTATAGATCAGGAGCTTAGGAGACTG-3') (SEQ ID NO:4); h38C2L5 (senso; 5'-AGTGGTGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGTTCTGGCACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAGTG-3') (SEQ ID NO:5); h38C2L6 (antissenso; 5'-GATCTCCACCTTGGTCCCTCCGCCGAAAGTATAAGGGAGGTGGGTGCCCTGACTACAGAAGTACACTGCAAATCTTCAGGTTGCAG-3') (SEQ ID

NO:6); flanco antissenso L (C. Rader *et al.*, J. Biol. Chem. 275:13668-13676
 (2000)) (antissenso'-
 GACAGATGGTGCAGCCACAGTTCGTTTGATCTCCACCTTGGTCCCTCC-
 3' SEQ ID NO:180). Os oligonucleotídeos V_H humanizados foram: senso de
 5 flanco H (C. Rader *et al.*, J. Biol. Chem. 275:13668-13676 (2000))(senso 5'-
 GCTGCCCAACCAGCCATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG
 A-3' SEQ ID NO:181); h38C2H1 (senso; 5'-
 GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGTGGCTTGGTACAGCCTGGCGG
 TTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCTCTGGCT-3') (SEQ ID NO:7);
 10 h38C2H2 (antissenso; 5'-
 CTCCAGGCCCTTCTCTGGAGACTGGCGGACCCAGCTCATCCAATAGTT
 GCTAAAGGTGAAGCCAGAGGCTGCACAGGAGAG-3') (SEQ ID NO:8);
 h38C2H3 (senso; 5'-
 TCTCCAGAGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGAGATTCGTCTGCGCAGT
 15 GACAACACTACGCCACGCACTATGCAGAGTCTGTC-3') (SEQ ID NO:9);
 h38C2H4 (antissenso; 5'-
 CAGATACAGCGTGTTCTTGAATTGTCACGGGAGATGGTGAAGCGGCC
 CTTGACAGACTCTGCATAGTGC GTG-3') (SEQ ID NO:10); h38C2H5 (sen-
 so; 5'-
 20 CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGA
 GGACACGGGCATTTACTGTAAAACG-3') (SEQ ID NO:11); h38C2H6
 (antissenso; 5'-
 TGAGGAGACGGTGACCAGGGTGCCCTGGCCCCAGTAGCTGAAACTGTA
 GAAGTACGTTTTACAGTAATAAATGCCCGTG-3') (SEQ ID NO:12); H flan-
 25 co antissenso (C. Rader *et al.*, J. Biol. Chem. 275:13668-13676
 (2000))(antissenso 5'-
 GACCGATGGGCCCTTGGTGGAGGCTGAGGAGACGGTGACCAGGGTGC
 C-3' SEQ ID NO:182). Em seguida à montagem, V_K e V_H humanizados foram
 fundidos para C_K e C_{V1} de ser humano, respectivamente, e os fragmentos de
 30 cadeia leve e de cadeia pesada resultantes foram fundidos e *Sfil*-clonados
 no vetor fagomida pComb3X como descrito (C. Rader *et al.*, J. Biol. Chem.
 275:13668-13676 (2000); C.F. Barbas 3rd *et al.*, *Phage Display: A laboratory*

manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y. (2001)). Para enriquecer os clones com a sequência h38C2 correta, Fab foi exibido no fago e selecionado por uma rodada de panning contra a β -dicetona 1 imobilizada (JW) conjugada ao BSA. Fab solúveis foram produzidos a partir de clones únicos e testados para ligação à JW-BSA imobilizado por ELISA usando anticorpos policlonais F(ab')₂ anti-humanos de asno conjugados com peroxidase de rábano silvestre (horseradish) (Jackson ImmunoResearch Laboratories) como anticorpo secundário. A cadeia leve e a cadeia pesada que codificam sequências de clones positivos foram analisadas por sequência de DNA usando os iniciadores OMPSEQ (5'-AAGACAGCTATCGCGATTGCAG-3' SEQ ID NO:183) e PELSEQ (5'-CTATTGCCTACGGCAGCCGCTG-3' SEQ ID NO:184) (C.F. Barbas 3rd et al., *Phage Display: A laboratory manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y., (2001)), respectivamente, para confirmar as sequências de V_K e V_H montadas de h38C2.

Construção, produção, e purificação de h38C2 IgG1 – O vetor PIGG recentemente descrito (C. Rader et al, FASEB J., 16:2000-2002 (2002)) foi usado para expressão de mamífero de h38C2 IgG1. O vetor de expressão de mamífero PIGG-h38c2 está ilustrado na Figura 23. O vetor 9kb compreende cassetes de expressão de cadeia pesada □1 e cadeia leve □ dirigidos por um construto promotor bidirecional CM. Usando iniciadores PIGG-h38C2H (senso; 5'-GAGGAGGAGGAGGAGGAGCTCACTCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTG-3') (SEQ ID NO:13) e GBACK (5'-GCCCCCTTATTAGCGTTTGCCATC-3' SEQ ID NO:185) (C.F. Barbas 3rd et al, *Phage Display: A laboratory manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y. (2001)), a sequência de codificação VH de h38C2 Fab no vetor fagemídeo pComb3X foi ampliado, fragmentado com *SacI* e *ApaI*, e clonado vetor fragmentado apropriadamente PIGG. Usando iniciadores PIGG-h38C2L (senso: 5'-GAGGAGGAGGAGGAGAAGCTTGTTGCTCTGGATCTCTGGTGCCTACGGGAGCTCCAGATGACCCAGTCTCC-3') (SEQ ID NO:14) e LEADB (5'-GCCATGGCTGGTTGGGCAGC-3' SEQ ID NO:186) ((C.F. Barbas 3rd et al,

Phage Display: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N.Y. (2001)) a sequência de codificação de cadeia leve de h38C2 Fab em vetor bactericida pComb3X foi amplificada, fragmentada com *HindIII* e *XbaI*, e clonada no vetor fragmentado apropriadamente PIGG que já continha a cadeia pesada h38C2. Os construtos intermediário e final do vetor PIGG foram ampliados em cepa *E. coli* SURE (Stratagene) e preparados com o Kit Maxi de Plasmídeo QIAGEN. h38C2 IgG1 foram produzidos a partir do construto de vetor PIGG de preparado final por transfecção transiente de células 293T de ser humano usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen). As células transfectadas foram mantidas em GIBCO 10% de IgG ultra baixo (<0.1%) FCS (Invitrogen) em RPMI 1640 (Hyclone) por 2 semanas. Durante este tempo, o meio foi coletado e substituído três vezes. O meio coletado foi submetido a cromatografia por afinidade e uma coluna de Proteína A HiTrap recombinante (Amersham Biosciences). Essa etapa de purificação rendeu um meio coletado de 2,45 mg de h38C2 IgG1 de 2.300 mL como determinado pela mensuração da densidade óptica a 280 nm usando um BioFotômetro Eppendorf. Em seguida à diálise contra PBS em um cassette de diálise Slide-A-Lyzer 10K (Pierce), o anticorpo foi concentrado até 760 µg/mL usando um Dispositivo de Filtr Centrífugo Ultrafree-15 (UFV2BTK40; Millipore), e filtrado estéril através de um Filtro de Seringa de 0,2-µm Acrodisc 13MM S-200 (Pall). O rendimento final foi 2,13 mg (87 %). h38C2 IgG1 purificado foi confirmado por não redução de SDS-PAGE seguido por coloração Coomassie Azul.

Formação de Enaminona – A um anticorpo (h38C2 IgG1 ou b12 IgG1) foi adicionado β-dicetona 2 até uma concentração final de 25 µM de sítio de ligação de anticorpo e 125 µM de β-dicetona. Essa mistura foi incubada a temperatura ambiente por 10 minutos antes de um espectro UV ser adquirido em uma leitora de placa SpectraMax Plus 384 UV (Dispositivos Moleculares) usando o software SOFTmax Pro (versão 3.1.2).

Ligando ensaios – A menos que mencionado de outra maneira, todas as soluções eram de fosfato tamponado salino (pH 7.4). Uma 2 x solução de β-dicetona 2 ou 3 (50 µL) foi adicionada a 50 µL do anticorpo (h38C2

ou m38C2) e deixada para incubar a 37°C por 1 hora. As soluções foram misturadas em pipeta. As concentrações finais de anticorpo foram 0,4 a 8 nM de sítio de ligação de anticorpo, e as concentrações finais de β -dicetonas 2 e 3 foram 10^{-9} a 10^{-2} M e 10^{-10} e 10^{-4} M, respectivamente. Cada poço de uma placa de poço Costar 3690 96- (Corning) foi revestido com 100 ng do conjugado de BSA de β -dicetona 1 em TBS. Os poços foram depois bloqueados com 3% (p/v) de BSA em TBS. Depois, 50 μ L da mistura de anticorpo/ β -dicetona foram adicionados, seguidos por 50 μ L de uma diluição de 1:1,000 de anticorpos policlonais Fc IgG anti-humanos de cabra (Pierce) ou anticorpos policlonais Fc IgG anticamundongo de coelho (Jackson Immuno-Research Laboratories) conjugados a peroxidase de *horseradish*. Isso foi seguido por 50 μ L ABTS de solução de substrato. Entre cada adição, a placa foi coberta, incubada a 37°C por 1 hora, e depois lavada cinco vezes com H₂O desionizada. A absorção a 405 nm foi monitorada como descrito acima até que a reação com nenhuma β -dicetona atingiu um valor apropriado ($0,5 < A_{405} < 1,0$). Para cada poço, a inibição fracional de sinal de ELISA (v_i) foi calculada usando a equação i:

$$v_i = (A_o - A_i) / (A_o) \quad (i)$$

em que A_o é a absorção de ELISA obtida na ausência de β -dicetona e A_i é a absorção obtida na presença de β -dicetona. Para proteínas de ligação monovalente, a fração de anticorpo ligada a β -dicetona solúvel (f) é igual a v_i . Entretanto, o anticorpo IgG é bivalente, e o sinal de ELISA é inibido somente pela presença do anticorpo duplamente ligante e não por ligação monovalente. Dessa maneira, a correção de Stevens para um anticorpo bivalente foi usada:

$$f_i = (v_i)^{1/2} \quad (ii)$$

Os seguintes relacionamentos foram usados para determinar a constante dissociação de equilíbrio aparente (modificado de [ref. 37]):

$$f_i = f_{min} + (f_{max} - f_{min})(1 + K_D/a_o)^{-1} \quad (iii)$$

em que a_o corresponde à concentração de β -dicetona total, K_D é a constante de dissociação de equilíbrio, e f_{min} e f_{max} representa os valores experimentalmente determinados quando os sítios de ligação de anticorpo estão des-

cupados ou saturados, respectivamente. Por causa dessa equação ser válida somente quando os valores de K_D são, pelo menos, 10 vezes mais altos do que a concentração do anticorpo, foi verificado que os valores de K_D determinados a partir da equação iii atendem este critério. Os dados foram ajustados usando um procedimento de ajuste de mínimos quadrados não-lineares de KaleidaGraph (versão 3.0.5, software Abelbeck) com K_D , f_{max} , e f_{min} como os parâmetros ajustáveis e normalizados usando a equação iv:

$$f_{norm} = (f_i - f_{min}) / (f_{max} - f_{min}) \text{ (iv)}$$

EXEMPLO 28:

A capacidade de compostos de ligação de Ang-2 para interagir com Ang-2 foi medida pela prova com Tie-2.

Para ELISA competitivo, a proteína angiopoietin-2 de ser humano e Tie-2-Fc (R&D Systems) foram reconstituídas sem proteína de carreador. Tie-2 anti-humano de camundongo (Pharmingen) foi usado como o anticorpo principal e IgG1-HRP anti-camundongo de cabra (Pierce) foi usado como o anticorpo secundário. O substrato TMB de Pierce foi usado.

As placas de meio poço de ligação alta foram revestidas com Ang-2 (100 ng/poço) em 50 μ l de PBS e incubadas a 4°C durante a noite. As placas foram lavadas três vezes com tampão de lavagem (0,1% Tween 20, PBS, pH 7,4) e bloqueadas com Superblock (Scytek), 100 μ l/poço a temperatura ambiente ("temperatura ambiente") durante 1 hora. Depois de remover a solução de bloqueio, 50 μ l de um composto de peptídeo de ligação Ang-2 (1 μ M e 5 vezes a diluição serial) na presença de 0,25 nM hTie-2-Fc usando Superblock como diluente foi adicionado e incubado a temperatura ambiente por 2 horas. As placas foram lavadas 3 vezes com tampão de lavagem. Depois, 50 μ l de 0,1 μ g/ml de Tie-2 anti-humana de camundongo diluídos em Superblock adicionados e incubados a temperatura ambiente por 1 hora. Em seguida à incubação, 50 μ l de 1:5,000 de diluição de anticamundongo de cabra IgG-HRP em Superblock foi depois adicionada e incubada a temperatura ambiente por uma hora. Depois de lavar 3 vezes, 50 μ l (25 μ l TMB + 25 μ l H₂O₂) foi adicionado, e incubado por 3 a 5 minutos. O desenvolvimento da cor foi monitorado e interrompido com 25 μ l de 2 M H₂SO₄. OD450 nm e

medido com um comprimento de onda de correção de 540 nm. Os valores de IC50 (50% de inibição de ligação de Ang-2-Tie-2) foram calculados usando função de ajuste de curva de resposta de dose Sigmoideal não-linear no software Prism 4 (GraphPad).

5 Para a prova reversa de ELISA, Tie-2-Fc e ser humano, proteína angiopoietin-2, anticorpo Ang-2 anti-humano biotinilado, e estreptavidina HRP (R&D Systems) e substrato de TMB de Pierce foram usados.

 Placas de metade de poço de ligação alta foram revestidas com Tie-2-Fc (50 ng/poço) em 50 µl PBS e incubadas a 4°C durante a noite. As
10 placas foram lavadas três vezes com tampão de lavagem (0,1% Tween 20, PBS, pH 7,4) e bloqueadas com Superblock, 150 µl/poço a temperatura ambiente por 1 hora. As placas foram lavadas três vezes. Em seguida à lavagem, 50 µl de um composto de peptídeo de ligação Ang-2 (50 nM, 5x diluição serial) na presença de 50 ng/ml (0,83 nM) Ang-2 em Superblock foi adicionado e incubado a temperatura ambiente por 1 hora. As placas foram lavadas 3 vezes, 50 µl de 1 µg/ml de anticorpo de detecção anti-Ang-2 biotinilado em Superblock foi adicionado e incubado a temperatura ambiente por 2
15 horas. As placas foram lavadas 3 vezes, e 50 µl de estreptavidina HRP (1:200 de diluição e Superblock) foi adicionada a temperatura ambiente por 20 minutos. As placas foram lavadas 3 vezes, e 50 µl (25 µl TMB + 25 µl H₂O₂) de solução de substrato foi adicionada e incubada por 20 a 30 minutos. O desenvolvimento da cor foi interrompido com 25 µl de 2 M H₂SO₄. OD450 nm com um comprimento de onda de correção de 540 nm foi medido. Os valores de IC50 (50% de inibição de ligação de Ang-2-Tie-2) foram calculados usando a função de ajuste da curva de resposta de dose Sigmoideal não-linear no software Prism 4.
25

 Os valores de IC50 para compostos de peptídeos de ligação Ang-2 exemplares, como determinado por ELISA concorrente, são apresentados na Tabela 7. Os valores de IC50 providos para peptídeo alvo mais ligante (como mostrado na Figura 3, ou na Figura 2 para os compostos 24 e
30 25) (T) e o peptídeo alvo ligado a um anticorpo (P) através do ligante da Figura 3, a menos que seja de outra maneira especificado. Na Tabela 7, os

compostos de SEQ ID NOs: 21-23 são peptídeos de ligação de Ang-2 somente, não conjugados a um ligante ou ligante-anticorpo; os compostos de SEQ ID NOs:65 e 66 peptídeos de ligação de Ang-2 conjugados a um ligante-anticorpo, em que o ligante é 4P ("4" PEG) e tem a estrutura do ligante mostrada na Figura 2; e os compostos 26 a 63 são peptídeos de ligação de Ang-2 conjugados para um ligante-anticorpo, em que o ligante é OP ("O" PEG) e tem a estrutura do ligante mostrado na Figura 3. Os compostos 24 a 63 foram conjugados para h38c2 aldolase de anticorpo humanizado e as estruturas do ligante mostradas na Figura 2 (4P) e na Figura 3 (OP) quando obtendo os dados mostrados abaixo, exceto quando indicado de outra maneira. Todos os compostos da invenção mostrados nas Tabelas foram capeados com um grupo acila na terminação N- e um grupo amino na terminação C-, exceto quando indicado de outra maneira (por exemplo compostos 26, 49, 50, 51 e 52).

Na Tabela 7, as sequências de aminoácidos de compostos de peptídeo são mostradas com a posição de ligante OP ou 4P indicada entre parênteses em seguida ao resíduo de aminoácido interno ao qual o ligante é ligado. Para composto de SEQ ID NO:67, o ligante "OP" de terminal N é indicado no início da sequência de peptídeos.

Por exemplo, o composto 24 na Tabela 7 tem a sequência a seguir: QAcKY QPL DEL DK(4P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:65). Neste exemplo, o segundo resíduo de aminoácido é epsilon acil lisina, seguido por tirosina, e a posição de ligação (neste caso um ligante 4P) é o resíduo de lisina resíduo, seguido por treonina. Também, o composto 52 tem a sequência a seguir: (Amido 2-PEG)QAcKY QPL DEL DK(OP)T LYD QFMLQQ G (SEQ ID NO:93). Neste caso, o resíduo de glutamine de terminal N- é capeado por um grupo amido-2-PEG, o segundo resíduo de aminoácido é epsilon acil lisina e o ligante de OP está ligado ao resíduo de lisina 11.

As Tabelas 7 e 8 também mostram media de vida ($T_{1/2}$) e média de vida de "varredura" (resultados entre parênteses): este é essencialmente um método alternativo de determinar $T_{1/2}$, baseado em um período de teste mais curto. Para a "Varredura" $T_{1/2}$, os compostos de teste foram adminis-

trados intravenosamente em camundongos Swiss Webster machos. As amostras de sangue foram tiradas de 4 camundongos por espaço de tempo através de sangramento de sinus retroorbital nos seguintes espaços de tempo: 0,08, 5, e 32 horas. O nível de sangue dos compostos de teste foi determinado por ELISA. Os dados foram reportados como a percentagem dos compostos de teste a 32 horas versus 5 minutos. T $\frac{1}{2}$ normal foi calculado de maneira similar, depois de ser submetido à análise de dados adicional usando WinNonlin versão 4.1 (Pharsight Corporation). Os dados foram ajustados para um modelo baseado no formato da curva (isto é um declínio bi-exponencial será ajustado a dois modelos de compartimento, etc.) Os critérios para melhor se ajustar (isto é inferior at % de CV) foram baseados em quadrados interativos menos pesados.

TABELA 7

Com-posto	Seqüência	Ang-2 T IC50 nM	Ang-2 P IC50 nM	T ^{1/2} (Sc) horas
21	QKY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:21)	25.81		
22	Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:22)	41.9		
23	QNY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:23)	27.83		
24	Q(AcK)Y QPL DEL DK(4P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:65)	206.7	17.4	104 (27)
25	QNY QPL DEL DK(4P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:66)	300.3	40.456	
26	(0P)QKY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:67)	32.3	58.77	(7)
27	QKY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:68)	29	55.876	117 (32)
28	QNY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:69)	175	28.63	100 (57)
29	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:70)	83.3	13.195	77 (33)
30	Q(AcK)Y QPL DEK(0P) D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:71)	279	65.4	(17)
31	Q(AcK)Y QPL DEL DET K(0P)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:72)	>5K	>1000	
32	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T K(0P)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:73)	>5K	>1000	
33	Q(AcK)Y QPL DEK(0P) DET LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:74)	369.6	88.81	
34	Q(AcK)Y QD(HP)L DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:75)	224.5	19.75	(31)
35	Q(AcK)Y Q(HP)L DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:76)	121	16.68	
36	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T IYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:77)	2410	152.9	
37	Q(AcK)Y QPL DEI DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:78)	1273	80.05	
38	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T(HChA)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:79)	>5K	702.6	
39	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T(HF)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:80)	4894	258.1	
40	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T(ThA)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:81)	>5K	357.8	

Continuação		Sequência	Ang-2 T IC50 nM	Ang-2 P IC50 nM	T 1/2 (Sc) horas
41		Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T(Nva)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:82)	1339	23.32	(36)
42		Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T(HL)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:83)	1342	38.15	(42)
43		Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:84)	240	14.515	110 (38)
44		Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T LFD QFM LQQ G (SEQ ID NO:85)	36.9	11.68	58 (31)
45		Q(AcK)Y Q(HP)L DE(Tha) DK(0P)T L(NO2F)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:86)	24.7	12.7	68 (30)
46		Q(AcK)Y QHPL DETHa DK(0P)T L(BPA)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:87)	82.7	25.21	(32)
47		Q(AcK)Y Q(HP)L DE(Tha) DK(0P)T L(CO2H)FD QFM LQQ G (SEQ ID NO:88)	43.3	20.65	(47)
48		Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T L(NO2F)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:89)	82.4	15.75	64 (35)
49		(DCB)Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T LYD QFMLQQ G (SEQ ID NO:90)	28.4	12.45	(24)
50		(DFB)Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T LYD QFMLQQ G (SEQ ID NO:91)	33	13.56	(23)
51		(PyC)Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T LYD QFMLQQ G (SEQ ID NO:92)	14.3	19.38	(18)
52		(Amido 2-PEG)Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T LYDQFMLQQ G (SEQ ID NO:93)	133.8	18.14	(31)
53		Q(CiBnCarbamate)KY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:94)	146.9		
54		Q(AcK)Y QPL DEL D(Dab)(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:95)	291.7	22	
55		Q(AcK)Y QPL DEL D(Dap)(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:96)	598	34.54	
56		QNY QPL DEL DK(0P)T L(BPA)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:97)	92.2	17.2	(29)
57		QNY QPL DEL DK(0P)T L(CF)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:98)	110	15.3	(11)
58		QNY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:99)	36.9	12.9	(24)
59		QRY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:100)	176.8	16.1	
60		QHY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:101)	214	14.4	
61		Q(Nick)Y QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:102)	83.9		
62		Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T L(CF)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:103)	499	41.3	
63		Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T LFD QFM LQQ G (SEQ ID NO:104)			

Os valores de IC50 para compostos de peptídeos de ligação Ang-2 exemplares como determinado por ELISA concorrente reversa estão apresentados na Tabela 8. Os valores de IC50 values são providos para o peptídeo alvo mais ligante (como mostrado na Figura 3) e o peptídeo alvo 5 ligado a um anticorpo (P) através do ligante de Figura 3, a menos que de outra maneira especificado. Na Tabela 8, os compostos são conjugados para h38c2 aldolase de anticorpo humanizado e as estruturas do ligante mostrado na Figura 3 (OP).

TABELA 8

Compos- to No.	Sequência	Ang-2 P IC50 nM	Ang-2 T 1/2 Horas
21	QKY QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:21)	36.39	
22	Q(AcK)Y QPL DEL DKT LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:22)	14.41	
27	QKY QPL DEL DK(OP)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:68)	0.59	
28	QNY QPL DEL DK(OP)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:69)	0.15	
29	Q(AcK)Y QPL DEL DK(OP)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:70)	0.41	
30	Q(AcK)Y QPL DEK(OP) D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:71)	1.27	72
32	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T K(OP)YD QFM LQQ G (SEQ ID NO:73)	>100	
43	Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(OP)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:84)	0.92	
44	Q(AcK)Y QPL DEL DK(OP)T LFD QFM LQQ G (SEQ ID NO:85)	0.41	
48	Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(OP)T L(NO2F)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:89)	0.33	
54	Q(AcK)Y QPL DEL D(Dab)(OP)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:95)	0.09	
55	Q(AcK)Y QPL DEL D(Dap)(OP)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:96)	1.61	
64	K(OP)(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:105)	1.92	24
65	QK(OP)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:106)	0.31	12
66	Q(AcK)K(OP) QPL DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:107)	0.23	17
67	Q(AcK)Y K(OP)PL DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:108)	N.I.	
68	Q(AcK)Y QK(OP)L DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:109)	44.21	
69	Q(AcK)Y QPK(OP) DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:110)	N.I.	
70	Q(AcK)Y QPL K(OP)EL D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:111)	N.I.	
71	Q(AcK)Y QPL DK(OP)L D(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:112)	0.288	35

Continuação

Compos- to No.	Sequência	Ang-2 P IC50 nM	Ang-2 T ½ Horas
72	Q(AcK)Y QPL DEL K(0P)(AcK)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:113)	N.I	
73	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)K(0P) LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:114)	0.11	56
74	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LK(0P)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:115)	32.82	
75	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYK(0P) QFM LQQ G (SEQ ID NO:116)	0.19	65
76	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD K(0P)FM LQQ G (SEQ ID NO:117)	0.27	94
77	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QK(0P)M LQQ G (SEQ ID NO:118)	19.53	
78	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFK(0P) LQQ G (SEQ ID NO:119)	0.74	72
79	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFM K(0P)QQ G (SEQ ID NO:120)	0.077	65
80	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFM LK(0P)Q G (SEQ ID NO:121)	0.11	35
81	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFM LQK(0P) G (SEQ ID NO:122)	0.27	27
82	Q(AcK)Y QPL DEL D(AcK)T LYD QFM LQQ K(0P) (SEQ ID NO:123)	0.21	20

ESTUDO DE TRUNCAMENTO

Ang-2 humano recombinante foi revestido em placas de microtitulação a 0,5 µg/mL em 100 µL, durante a noite a 2-8°C. As placas foram lavadas entre todas as etapas e todas as incubações subsequentes ocorreram a temperatura ambiente. As placas foram bloqueadas com 250 µL por poço de SuperBlock por 1 a 3 horas. Os compostos de teste foram premisturados com o composto 43 ligado ao ligante (como mostrado na Figura 3) e h38c2 a 10ng/mL. As misturas de peptídeo em 100 µL foram depois adicionadas em concentrações finais listadas, as placas lacradas e incubadas por 1-2 horas. O composto ligado 43 foi detectado com 100 µL de uma diluição a 1:20.000 de reagente IgG antinumano rotulado de HRP por 1-2 horas. Finalmente, 100 µL de substrate TMB foi adicionado por 10 minutos e a reação interrompida com 100 µL de solução de interrupção de 2 N H₂SO₄. A placa foi depois lida a 450 nm com correção a 650 nm (valores de IC50 mostrados na TABELA 9).

TABELA 9

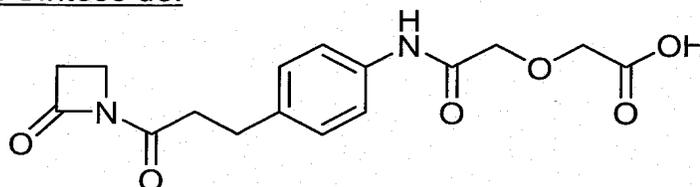
Composto No.	Sequência	Ang-2 T IC50 nM
43(a)	ac-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM LQQ G-am (SEQ ID NO:191)	139
83	ac-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM LQQ-am (SEQ ID NO:124)	111
84	ac-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM LQ-am (SEQ ID NO:125)	190
85	ac-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM L-am (SEQ ID NO:126)	444
86	ac-Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM-am (SEQ ID NO:127)	847
87	ac-(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM LQQ G-am (SEQ ID NO:128)	>4000
88	ac- Y QPL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM LQQ G-am (SEQ ID NO:129)	>4000
89	ac- QPL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM LQQ G-am (SEQ ID NO:130)	>4000
90	ac- PL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM LQQ G-am (SEQ ID NO:131)	>4000

ESTUDOS DE XENOENXERTO

Células Colo205 foram cultivadas com 10% de meio FBS RPMI e células 3×10^6 em 0,1 ml de solução de sal balanceada de Hank (HBSS) foram injetados subcutaneamente no flanco direito superior de camundongos pelados. Depois de 7 a 9 dias, os animais foram randomizados em número apropriado de grupos com tamanho médio de tumor de 200 a 300 mm^3 . Os camundongos foram depois tratados com a quantidade de compostos de requisito da invenção e os volumes dos tumores foram medidos duas vezes por semana. Os animais terminaram uma vez que seu volume de tumor volume atingiu 2000 mm^3 . Mediante o término, os tumores foram pesados e guardados para estudos histológicos adicionais. A eficácia do tratamento foi avaliada através da medida da diferença nos volumes dos tumores de tratado versus grupos de controle. Os resultados são reportados como % de T/C, em que % de T/C foi calculado como: % de T/C = $(V_t - V_0) / (C_t - C_0) \times 100$, em que, V_0 e V_t foram os volumes médios dos tumores de grupos tratados no início e no término do grupo. C_0 e C_t foram os volumes médios dos tumores do grupo de controle no início e no término do grupo (Tabela 10).

TABELA 10:

Com-posto	Seqüência	%TC 10 mg/kg 1x/wk	%TC 3 mg/kg 1x/wk	%TC 1 mg/kg 1x/wk
27	QKY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:68)	52		
28	QNY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:69)	38	34	
29	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:70)	60	28	9
43	Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:84)	53	27	34
44	Q(AcK)Y QPL DEL DK(0P)T LFD QFM LQQ G (SEQ ID NO:85)	40	22	
45	Q(AcK)Y Q(HP)L DE(ThA) DK(0P)T L(NO2F)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:86)	47		
48	Q(AcK)Y QPL DE(AcK) DK(0P)T L(NO2F)D QFM LQQ G (SEQ ID NO:89)	45		
58	QNY QPL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:99)	51		
92	PL DEL DK(0P)T LYD QFM LQQ G (SEQ ID NO:192)	60		

EXEMPLO 29: Síntese de:

é provida na Figura 28.

A invenção dessa maneira tem sido descrita amplamente e ilustrada em referência a modalidades representativas descritas acima. Aquelas versados na técnica reconhecerão que várias modificações podem ser feitas para a presente invenção sem se afastar do espírito e escopo da mesma. Todas as publicações, pedidos de patente, e patentes publicadas, estão no presente incorporadas por referência na mesma extensão como se cada publicação individual, pedido de patente ou patente publicada fossem especificamente e individualmente indicadas para serem incorporadas por referência em sua inteireza. Definições que são contidas no texto incorporadas por referência são excluídas na medida em que contradizem definições nesta descrição.

Como é evidente que that certas características da invenção, que são, por clareza, descritas no contexto de modalidades separadas, podem também ser providas em combinação em uma única modalidade. De maneira inversa, várias características da invenção que são, por brevidade, descritas no contexto de uma modalidade única, podem também ser providas separadamente ou em qualquer subcombinação apropriada.

É especificamente observado que qualquer limitação discutida com respeito a uma modalidade da invenção pode se aplicar a qualquer outra modalidade da invenção. Além do mais, qualquer composição da invenção pode ser usado em qualquer método da invenção, e qualquer método da invenção pode ser usado para produzir ou utilizar qualquer composição da invenção. Em particular, qualquer aspecto da invenção descrito nas reivindicações, só ou em combinação com uma ou mais reivindicações adicionais e/ou aspectos da descrição, é para ser compreendido como sendo combinável com outros aspectos da invenção exibido em outro lugar nas reivindicações e/ou descrição.

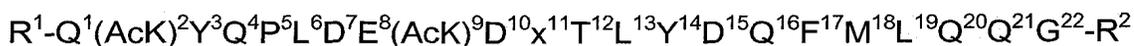
O uso do termo "ou" nas reivindicações é usado para significar "e/ou" a menos que explicitamente indicado para referir-se a alternativas somente ou as alternativas são mutualmente exclusivas, embora a descrição apóie uma definição que refere-se somente às alternativas e "e/ou."

5 Como usado na presente especificação, "um" ou "uma" pode significar um ou mais, a menos que claramente indicado de outra maneira. Como usado no presente na(s) reivindicação (ões), quando usado em conjunto com a palavra "compreendendo", "as palavras "um" ou "uma" podem significar um ou mais do que um. Como usado no presente "outro" pode significar
10 pelo menos um segundo ou mais.

 As palavras "compreende/compreendendo" e as palavras "tendo/incluindo" quando usadas no presente com referência à presente invenção são usadas para especificar a presença de características, números inteiros, etapas, componentes estabelecidos mas não impede a presença ou
15 adição de um ou mais outras características, números inteiros, etapas, componentes ou grupos dos mesmos.

REIVINDICAÇÕES

1. Agente alvo antiangiogênico (AA) compreendendo um peptídeo que compreende uma sequência substancialmente homóloga a:



5 (ID SEQ NO: 43)

em que

R^1 é CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(O)C_6H_5$, $C(O)CH_2CH_2(CH_2CH_2O)_{1-5}Me$, diclorobenzoíla (DCB), difluorobenzoíla (DFB), carboxilato de piridiníla (PyC) ou amido-2-PEG, um grupo de proteção amino, um grupo lipídeo de ácidos graxos ou um carboidrato; e

R^2 é OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, NHC_6H_5 , $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHOCH_3$, $NHOCH_2CH_3$, um grupo de proteção carbóxi, um grupo de ácidos graxos de lipídeo ou um carboidrato, e em que

um de Q^1 , E^8 , $(AcK)^9$, K^{11} , T^{12} , D^{15} , Q^{16} , M^{18} , L^{19} ou G^{22} é substituído por um resíduo de ligação compreendendo uma cadeia lateral nucleofílica covalentemente ligável ao sítio de combinação de um anticorpo diretamente ou através de um ligante intermediário, o resíduo de ligação sendo selecionado do grupo compreendendo K, Y, T, homólogos de lisina, homocisteína, homosserina, Dap, e Dab, ou a terminação N ou terminação C.

2. Agente alvo AA de acordo com a reivindicação 1, em que o resíduo de ligação é selecionado do grupo consistindo em K, Y, T, Dap, e Dab.

25 3. Agente alvo AA de acordo com a reivindicação 2, em que o resíduo de ligação é K.

4. Agente alvo AA de acordo com qualquer reivindicação anterior, um de $(AcK)^9$, K^{11} , T^{12} , D^{15} , Q^{16} , M^{18} e L^{19} é substituído pelo resíduo de ligação.

30 5. Agente alvo AA de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que K^{11} é substituído por um resíduo de ligação.

6. Agente alvo AA de acordo com qualquer reivindicação anteri-

or, em que R^1 C(O)CH₃.

7. Agente alvo AA de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que R^2 é NH₂.

8. Composto tendo a fórmula:

5 L – [agente alvo AA] ou
L' - [agente alvo AA]

em que:

[agente alvo AA] é um agente alvo AA como definido em qualquer reivindicação anterior, e L é uma porção de ligante tendo a fórmula –X-Y-A-, e L' é uma porção de ligante tendo a fórmula –Y-Y-Z', e em que:

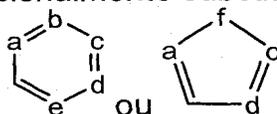
X é ligado ao agente alvo através da terminação amino, terminação carbóxi ou cadeia lateral de resíduo de ligação, e é uma cadeia de conexão biologicamente compatível incluindo qualquer átomo selecionado do grupo que consiste em C, H, N, O, P, S, F, CL, BR e I, e pode compreender um polímero ou co-polímero de bloco,

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

Z é um grupo reativo que é capaz de formar uma ligação covalente com uma cadeia lateral de aminoácidos em um sítio de combinação de um anticorpo e

Z' é uma porção de ligação compreendendo uma ligação covalente para uma cadeia lateral de aminoácidos em um sítio de combinação de um anticorpo.

9. Composto de acordo com reivindicação 8, em que a estrutura de anel Y tem a estrutura opcionalmente substituída:



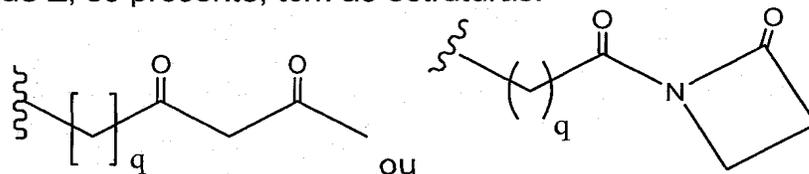
em que a, b, c, d, e e são independentemente carbono ou nitrogênio; f é carbono, nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; Y é ligado a X e Z, independentemente, em qualquer uma das duas posições de anel de valência suficiente; e não mais do que quatro de a, b, c, d, e, ou f são simultaneamente nitrogênio e preferivelmente a, b, c, d, e e, na estrutura de anel são, cada um, carbono.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 9, em que a estrutura de anel Y é fenila.

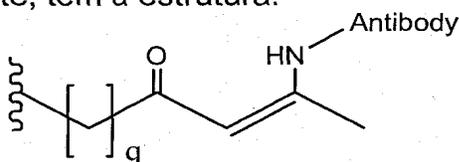
11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, em que Z ou Z' se presente é alquila substituída, cicloalquila substituída, arila substituída, arilalquila substituída, heterociclica substituída, ou heterocicliclalquila substituída, em que pelo menos um substituinte é uma porção de 1,3-dicetona, uma acila beta-lactama, um éster ativo, uma alfa-halocetona, um aldeído, uma maleimida, uma lactona, um anidrido, uma alfa-haloacetamida, uma amina, uma hidrazida, ou um epóxido.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que o pelo menos um substituinte é selecionado do grupo que consiste em 1,3-dicetonas ou acila beta-lactamas substituídas.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12, em que Z, se presente, tem as estruturas:

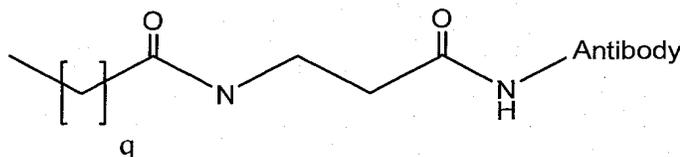


15 e em que Z', se presente, tem a estrutura:



[legenda:] antibody = anticorpo

ou



[legenda:] antibody = anticorpo

em que q=0-5 e o Anticorpo N, se presente, é uma ligação covalente a uma cadeia lateral em um sítio de combinação de um anticorpo.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 13, em que

X é ligado ao resíduo de ligação, é substituído ou insubstituído e é

selecionado de $-R^{22} - [CH_2-CH_2-O]_t - R^{23}-$, $-R^{22}$ -cicloalquila- $R^{23}-$, $-R^{22}$ -arila- $R^{23}-$, ou $-R^{22}$ -heterociclil- $R^{23}-$, em que:

R^{22} e R^{23} são independentemente uma ligação covalente, $-O-$, $-S-$, $-NR^b-$, ou C_{1-50} alquilenos de cadeia linear ou ramificada substituída ou insubstituída, ou C_{1-50} heteroalquilenos de cadeia linear ou ramificada substituída ou insubstituída, ou C_{2-50} alquenileno de cadeia linear ou ramificada substituída ou insubstituída, ou C_{2-50} heteroalquenileno substituído ou insubstituído;

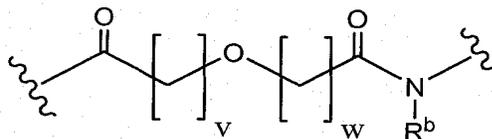
R^b , em cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, C_{3-7} cicloalquil- C_{0-6} alquila substituída ou insubstituída, ou aril- C_{0-6} alquila substituída ou unsubstituída;

$t = 2-50$;

e os tamanhos de R^{22} e R^{23} são tais que o comprimento da estrutura principal de X permanece cerca de 200 átomos ou menos;

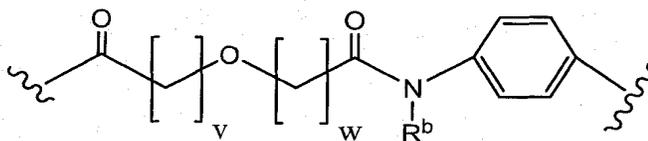
15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 14, em que:

X é:



em que v e w são selecionados de tal maneira que o comprimento da estrutura principal de X é 6 a 12 átomos;

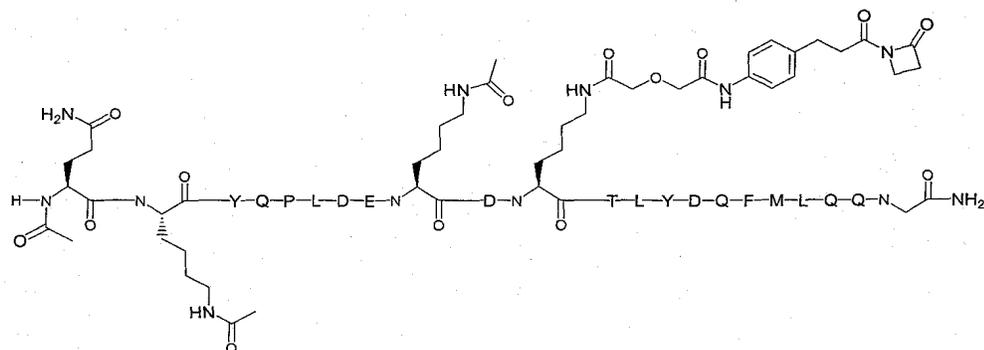
20. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que X - Y é:



$v=1$ ou 2 ; $w=1$ ou 2 ; R^b é hidrogênio.

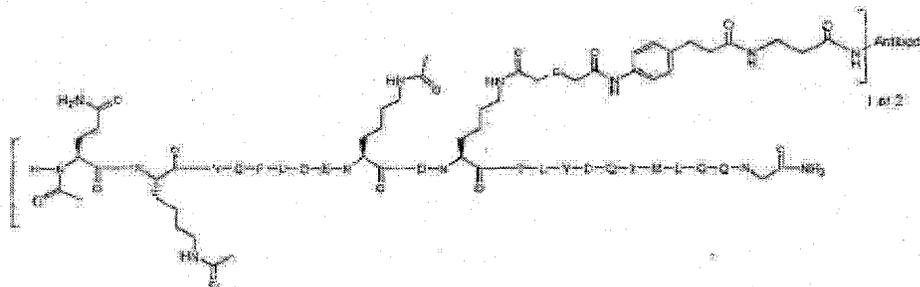
17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 16, compreendendo um peptídeo de acordo com SEQ ID NO: 139

25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 16, tendo a fórmula:



19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 18, em que o grupo Z é ligado covalentemente ao sítio de combinação de um Anticorpo.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, tendo a estrutura:



21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações, em que o Anticorpo é um anticorpo catalítico, e é preferivelmente um anticorpo catalítico de aldolase.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações em que o dito Anticorpo é um anticorpo de comprimento inteiro, FAB, Fab', F(ab')₂, F_{v2}, dsF_{v2}, scF_v, H_H diacorpo, ou minicorpo compreendendo os domínios V_H e V_L de h38c2 e um domínio constante selecionado do grupo que consiste em IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 22, em que o Anticorpo é h38c2 IgG1.

24. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 23 ou agente alvo AA de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7.

25. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 24,

ainda compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes quimioterápicos, o agente quimioterápico preferivelmente sendo um composto selecionado do grupo que consiste em 5-Fluoracil, irinotecan, oxiplatina, bevacizumab e cetiximab.

- 5 26. Uso de um agente alvo AA como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 8 a 23, ou uma composição farmacêutica como definido em qualquer uma das reivindicações 24-25, em um método de inibir ou reduzir angiogênese ou para tratar ou prevenir uma doença ou sintoma associado com um distúrbio angiogênico.
- 10

FIG. 1

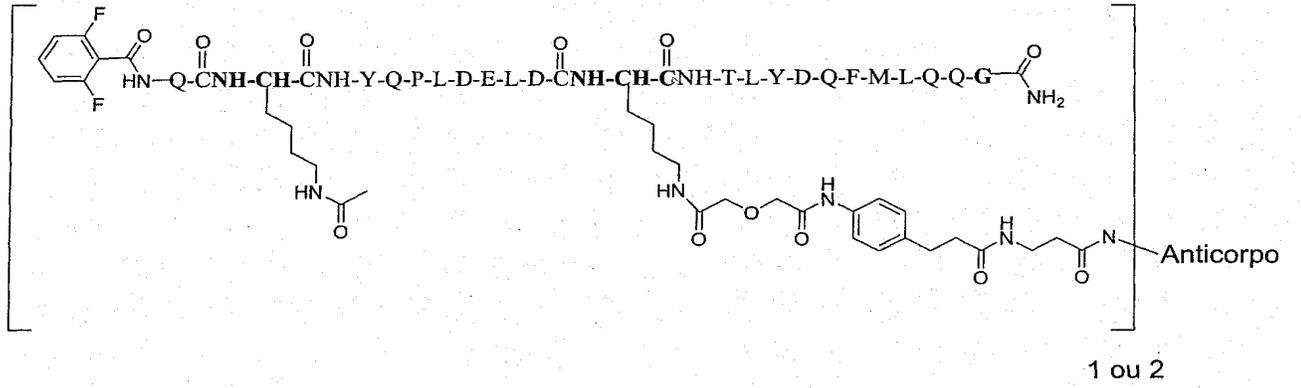


FIG. 3

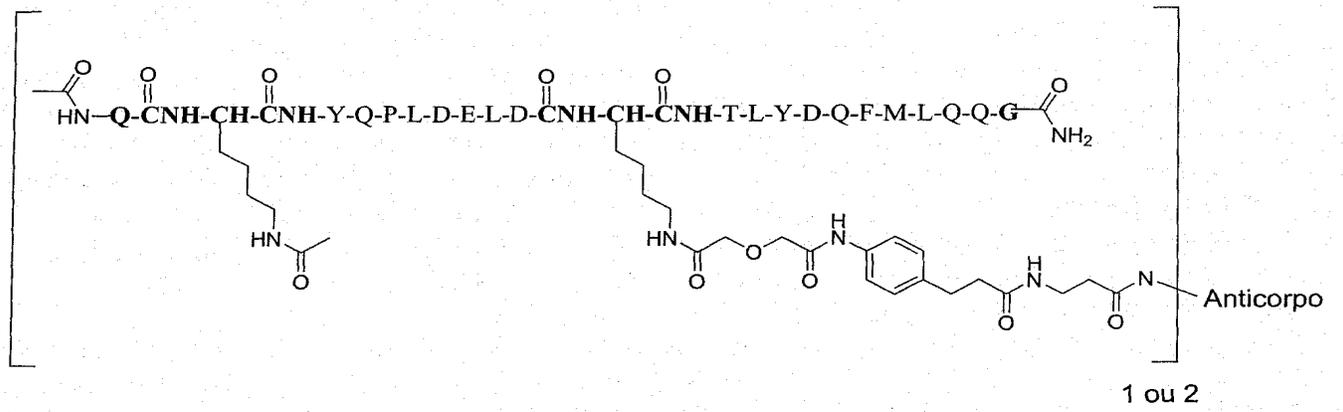
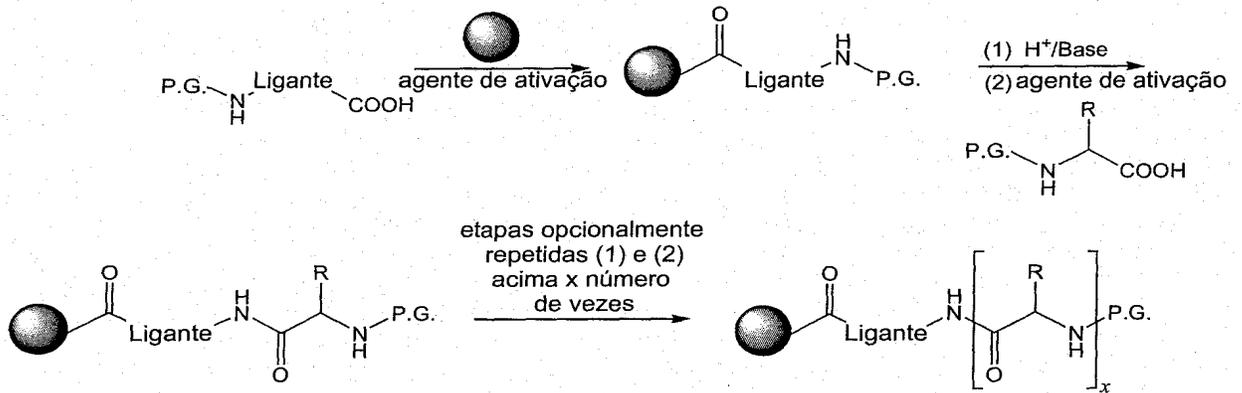


FIG. 6A



etapas opcionalmente repetidas (1) e (2) acima x número de vezes

FIG. 6B

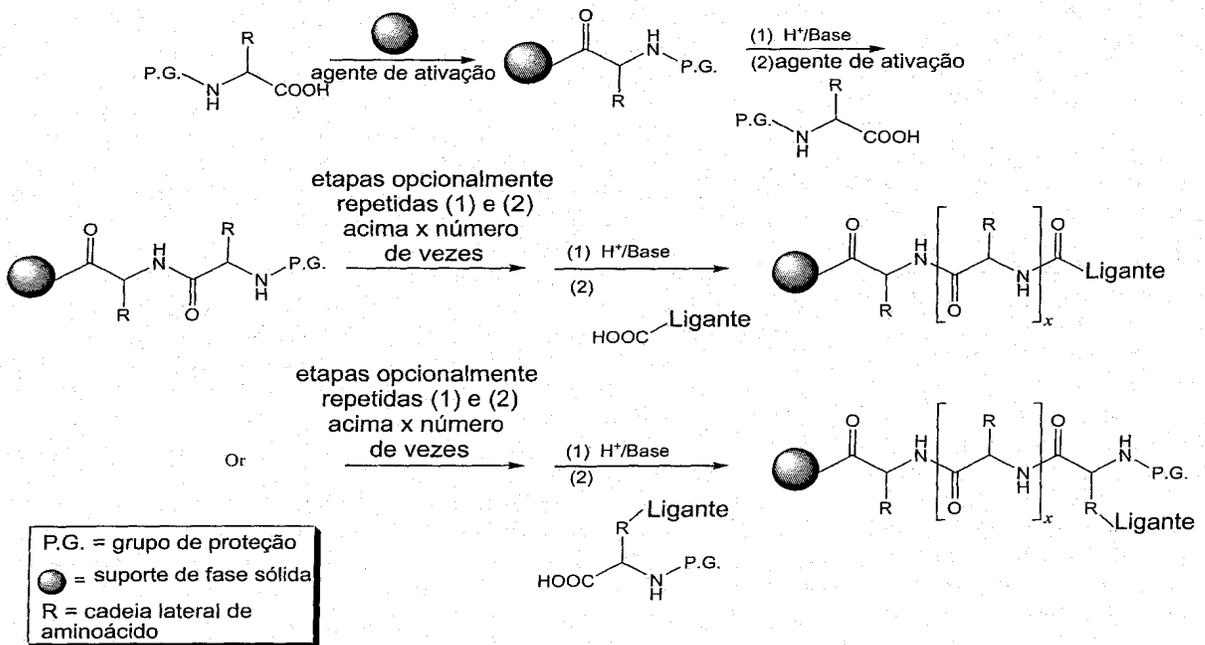


FIG. 7B

Cadeia Leve (219 aminoácidos)

ELQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQSLHLYGSPYLNWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV
PSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFAVYFCSQGTSLP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Cadeia Pesada (448 aminoácidos)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMSWVRQSPEKGLEWVSEIRLRSDNYATH
YAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTGIYYCKTYFYSFSYWGQGLVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

FIG. 8

Grupos Reactivos de Ligante

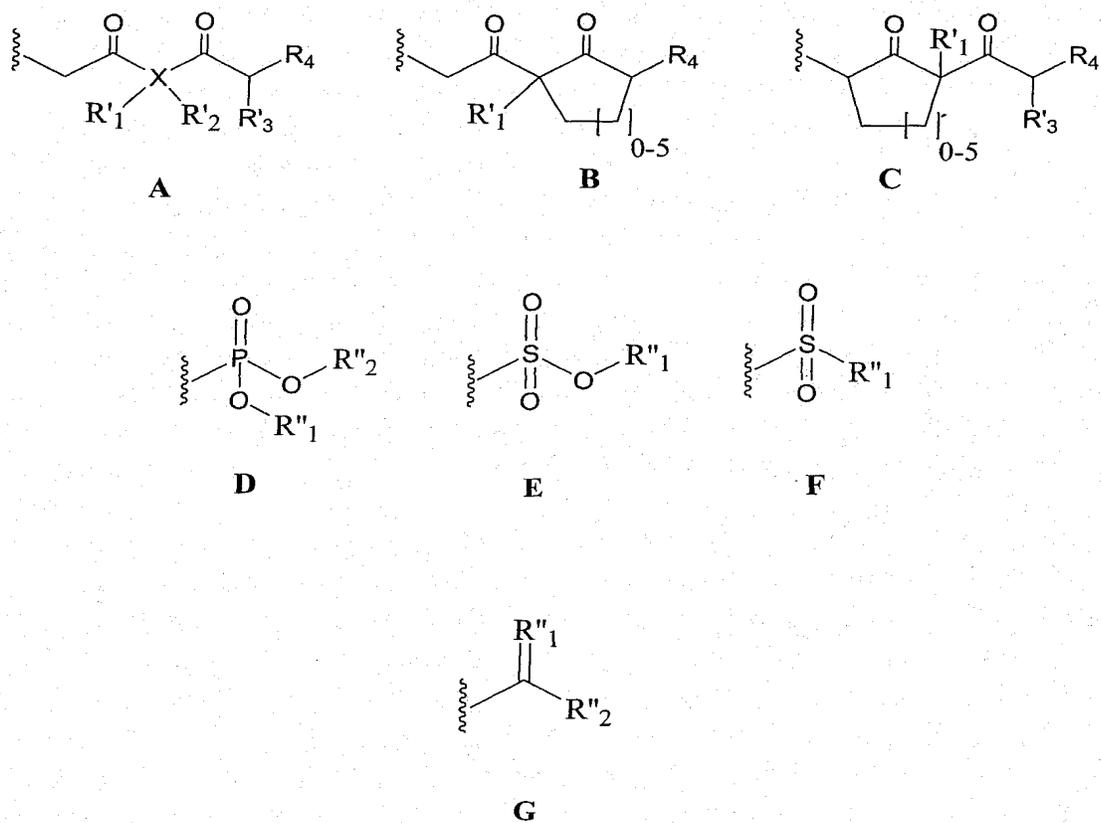


FIG. 9

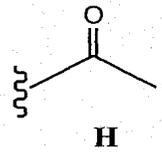
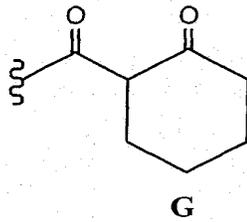
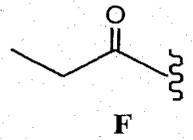
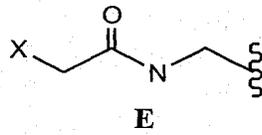
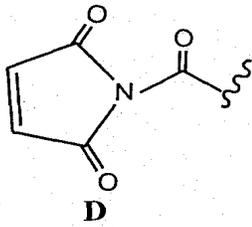
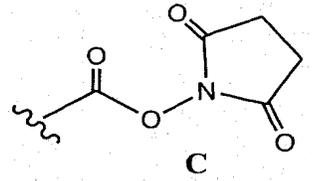
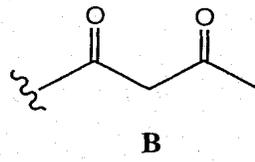
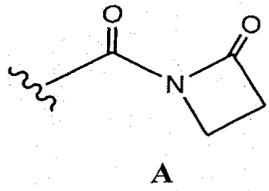


FIG. 10

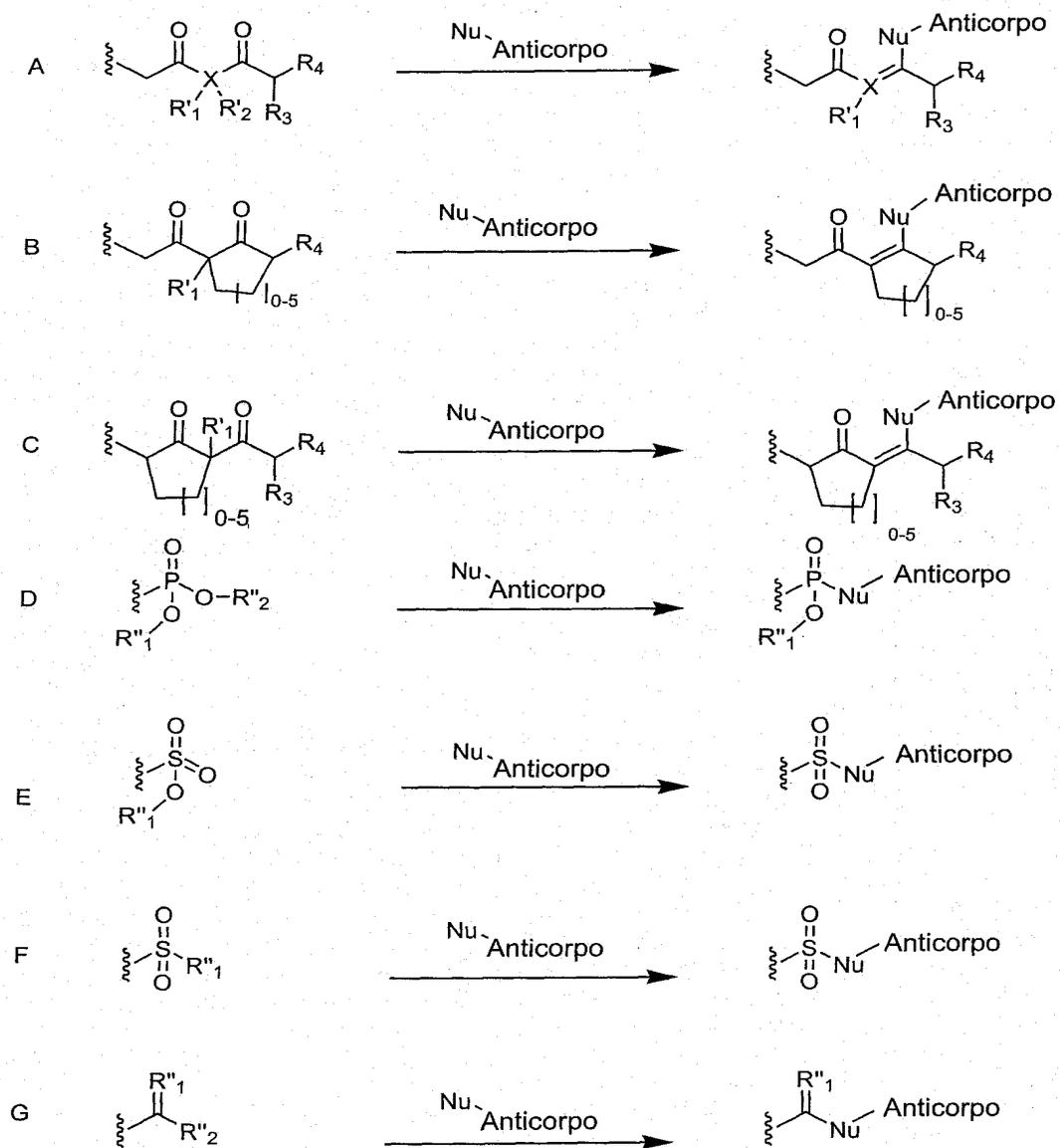


FIG. 11

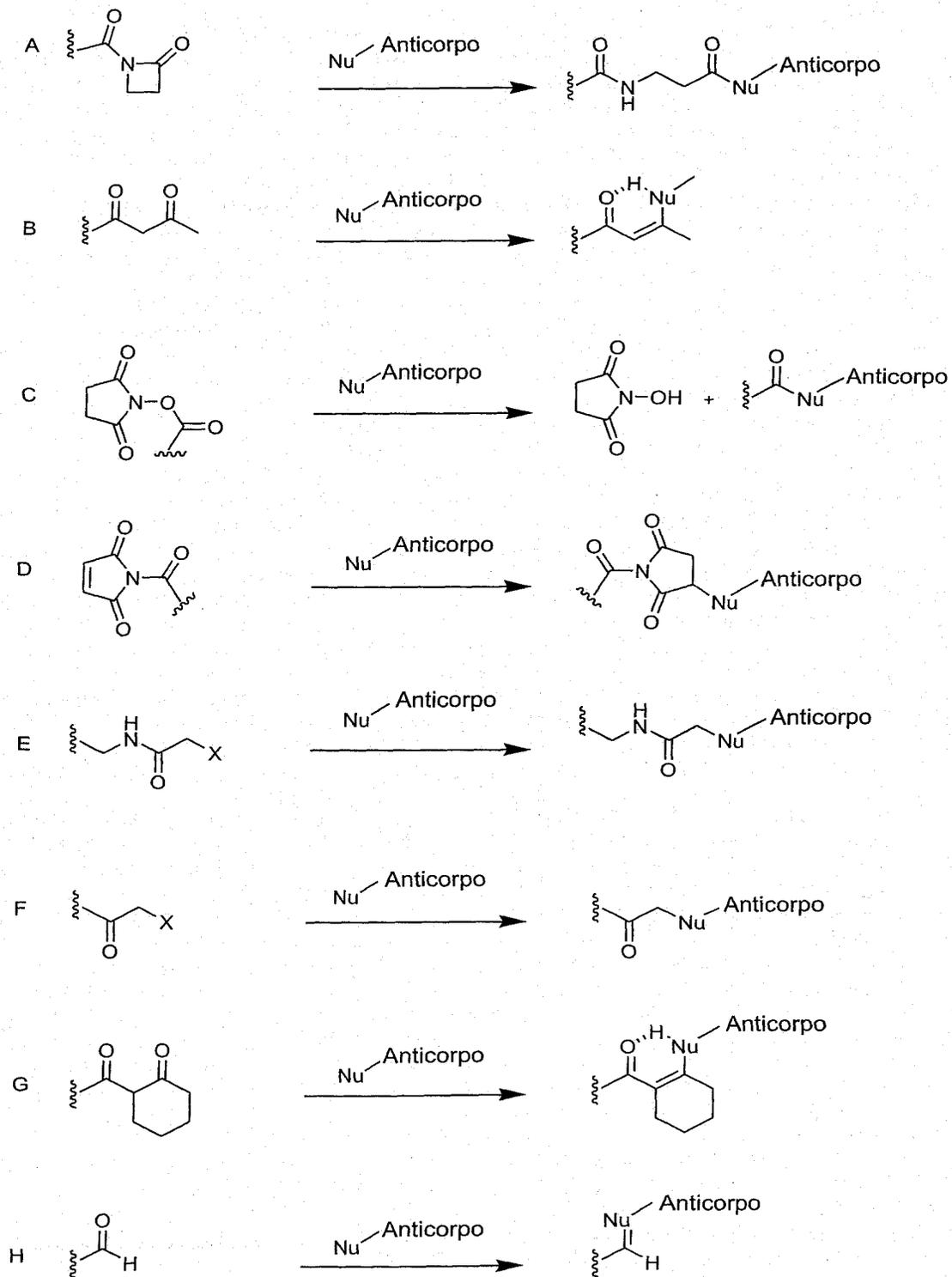


FIG. 12

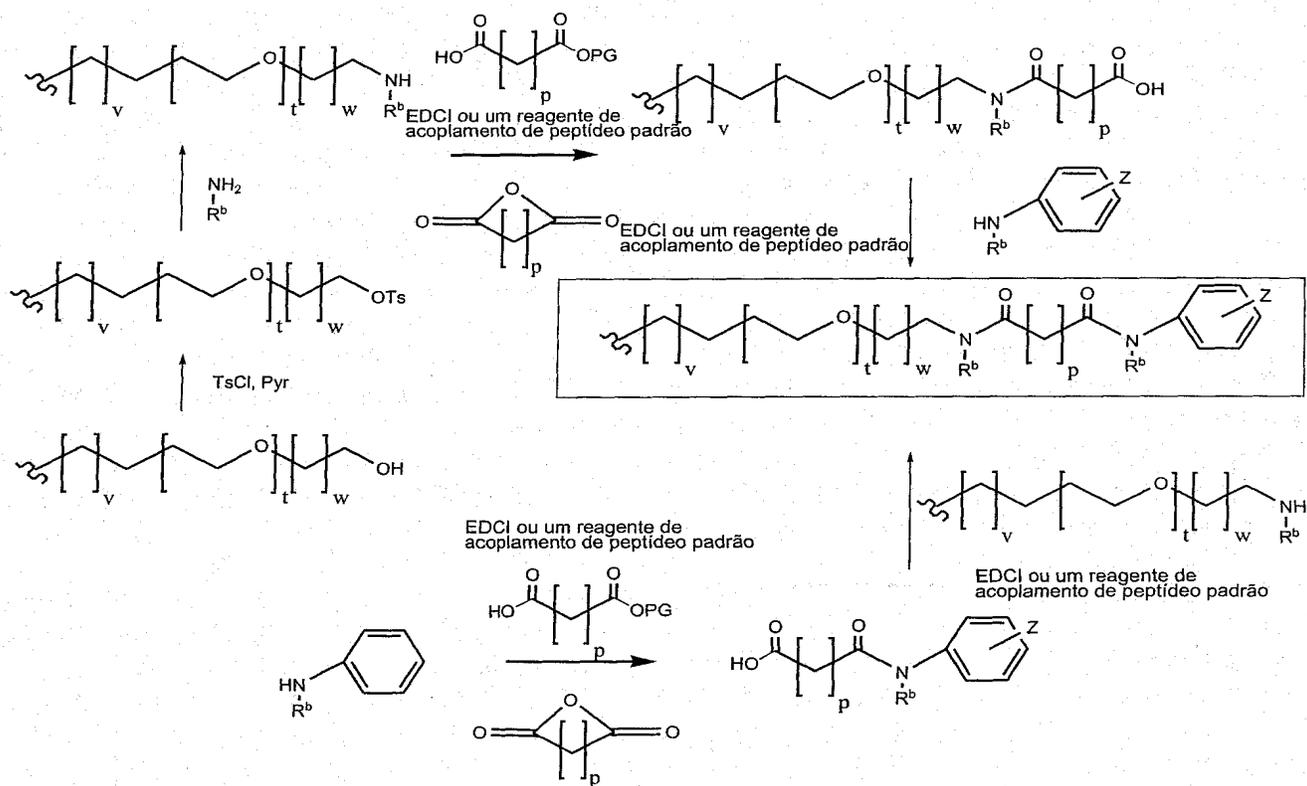


FIG. 13

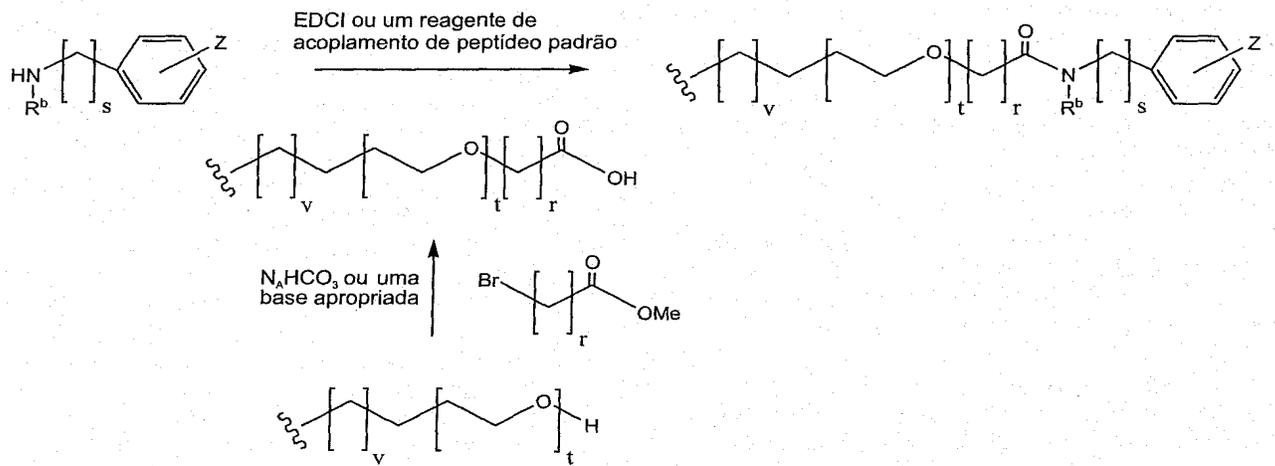


FIG. 14

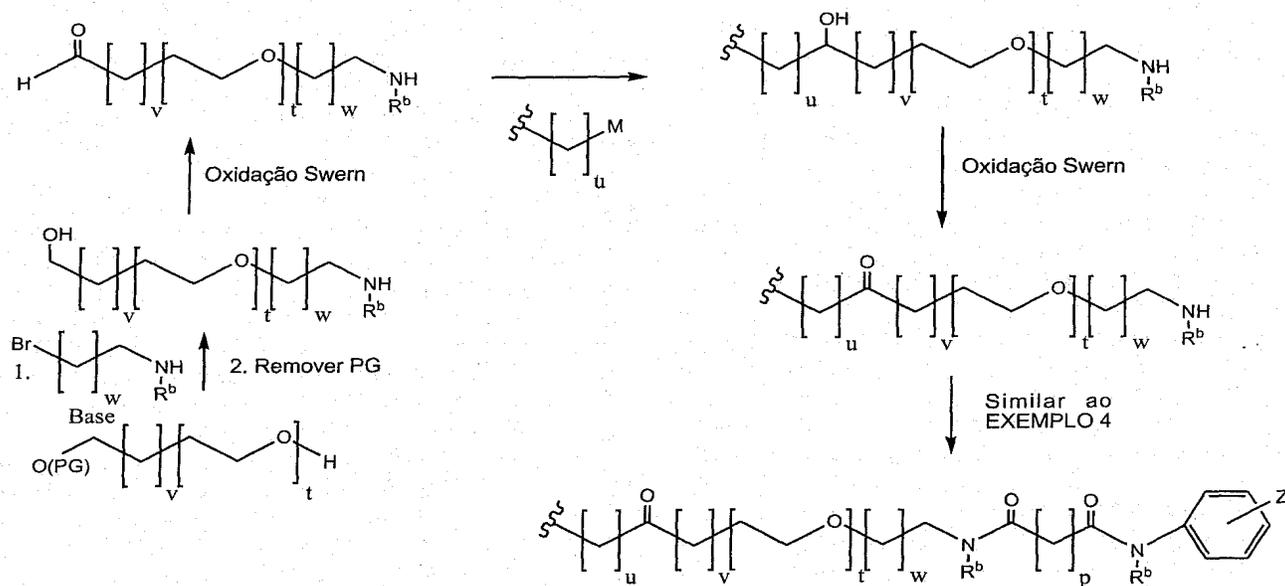


FIG. 15

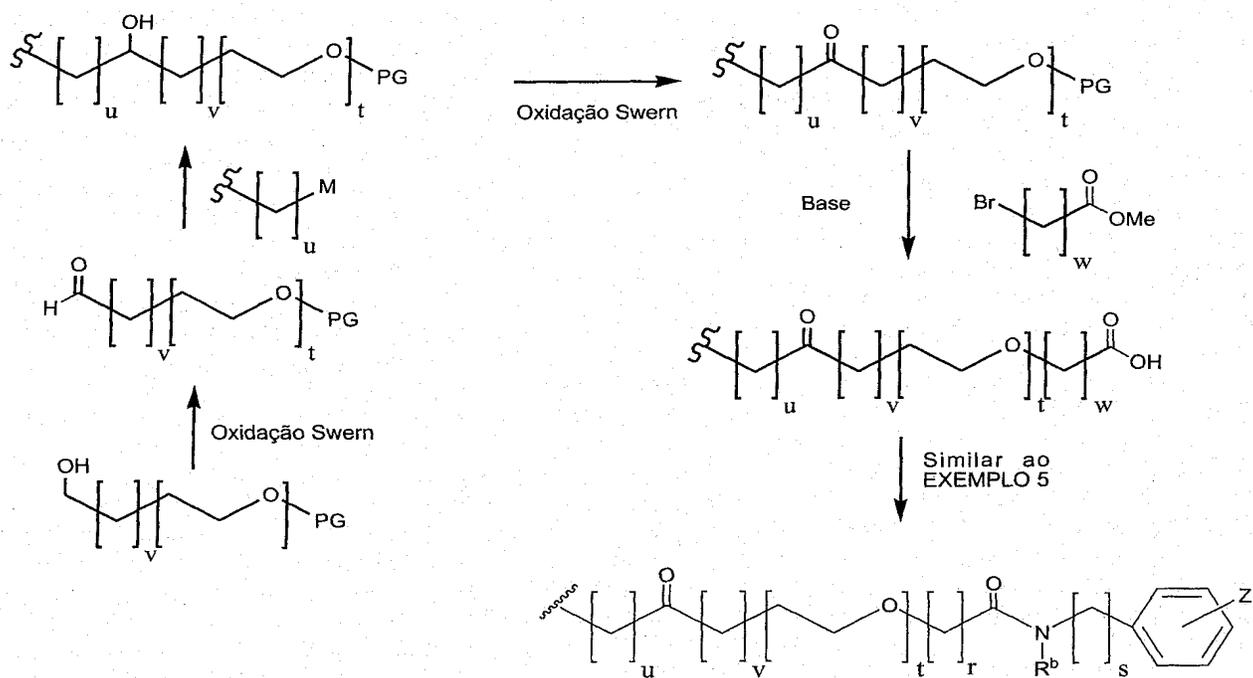


FIG. 16

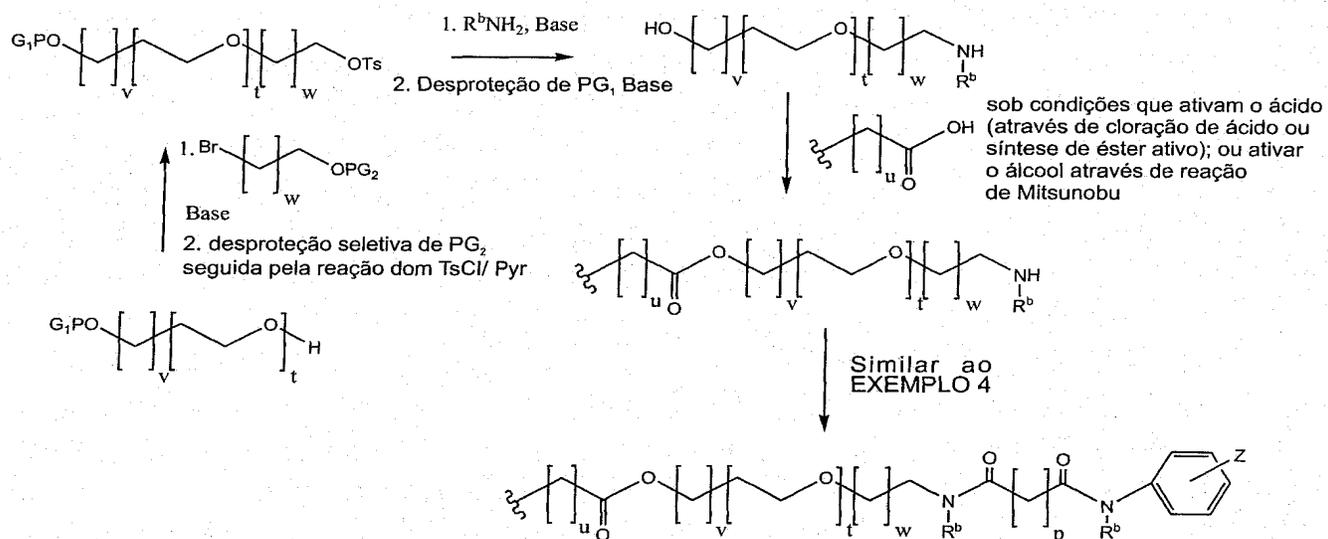


FIG. 17

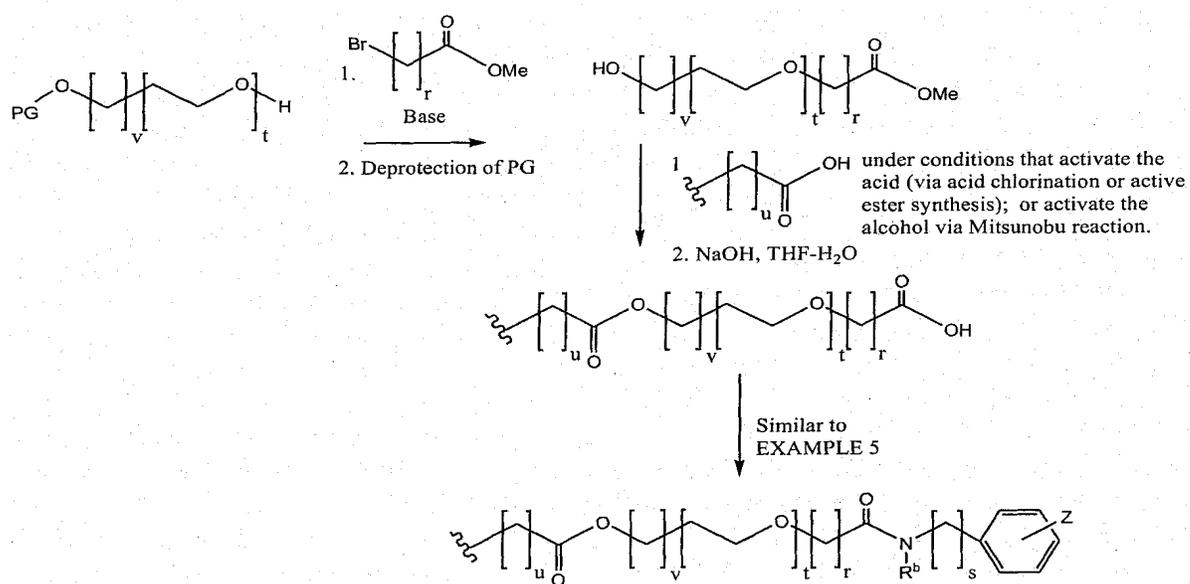


FIG. 18

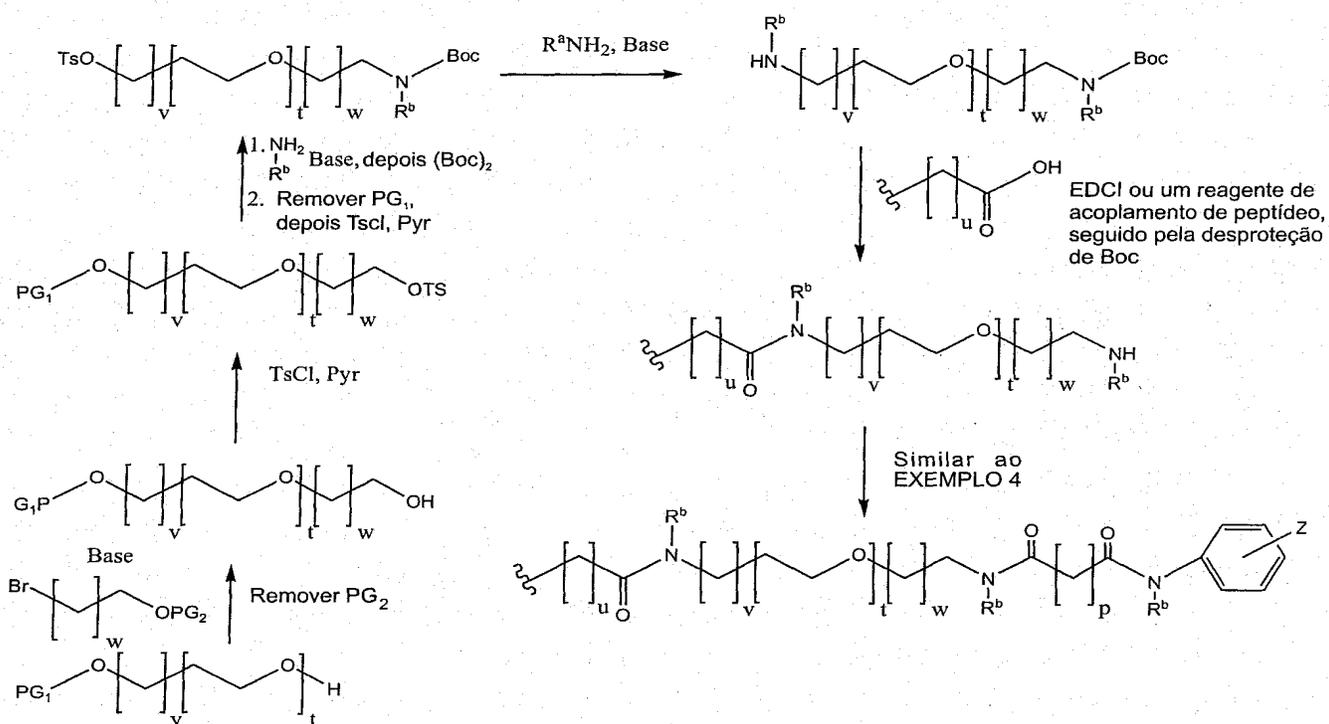


FIG. 19

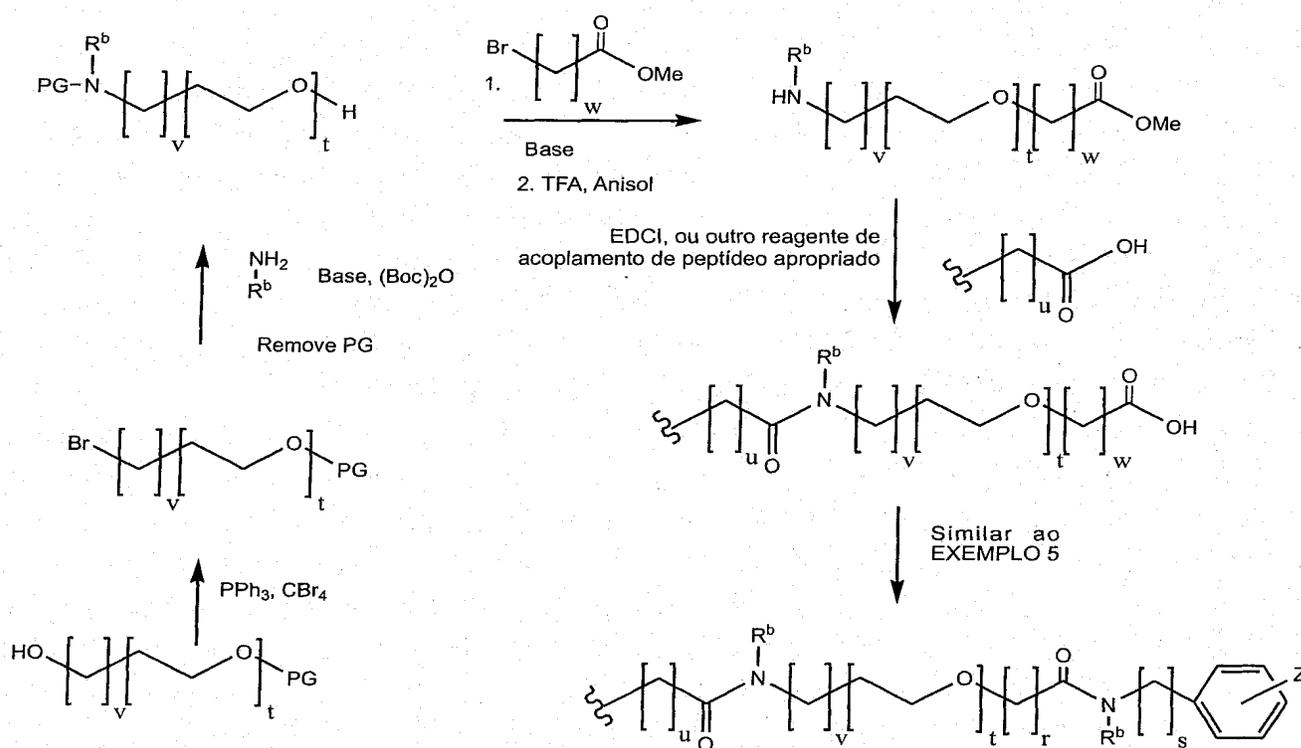


FIG. 20

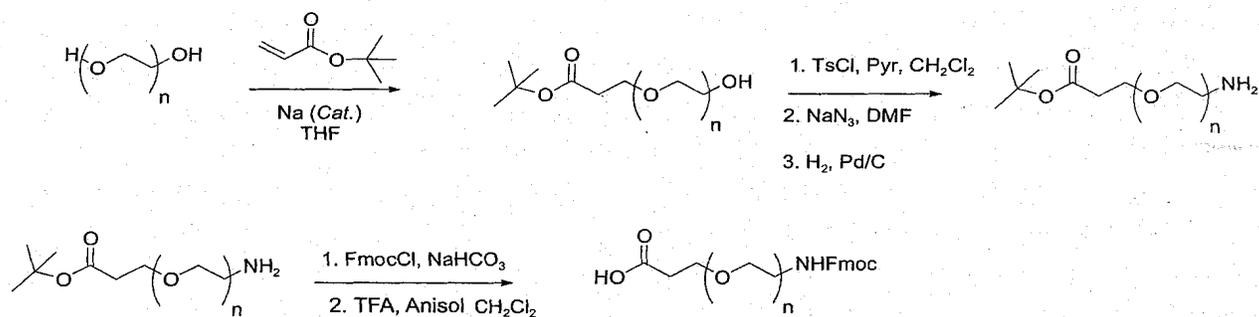


FIG. 21

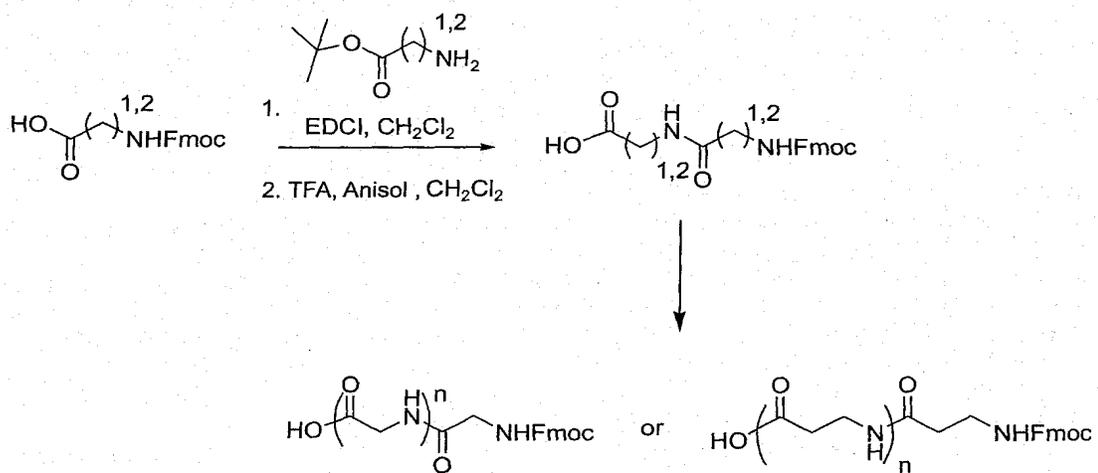


FIG. 22

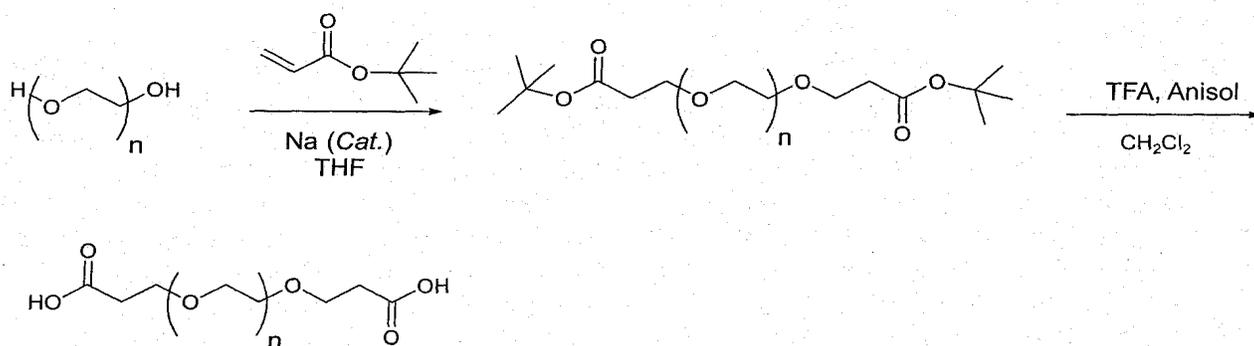


FIG. 23

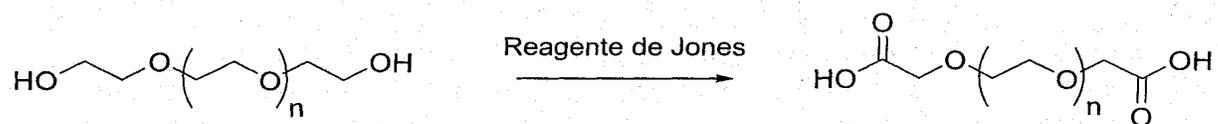


FIG. 24

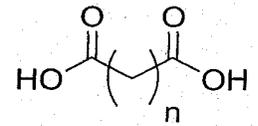
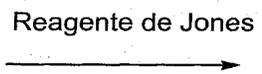
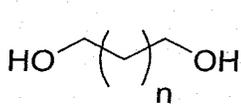


FIG. 25

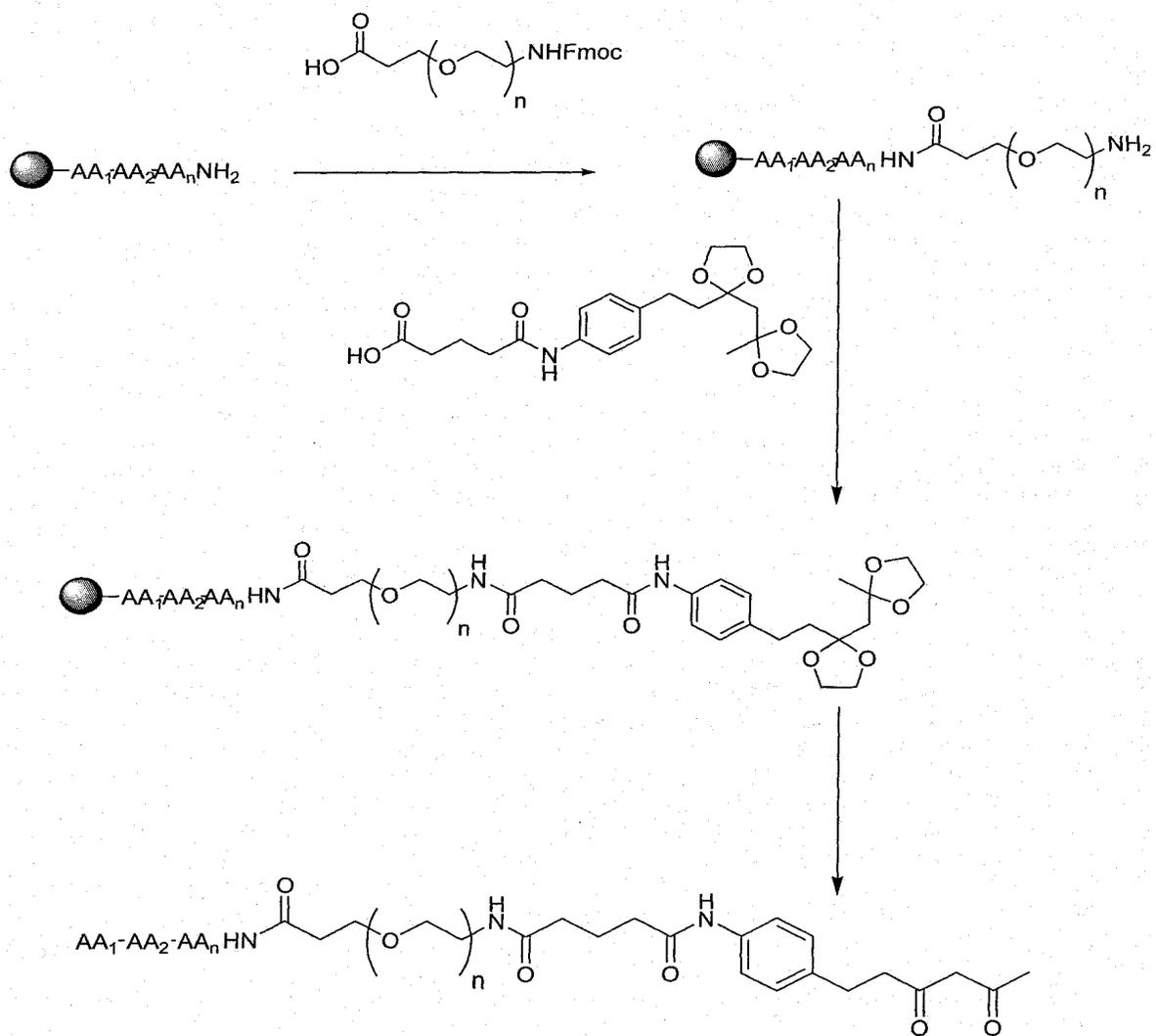


FIG. 26

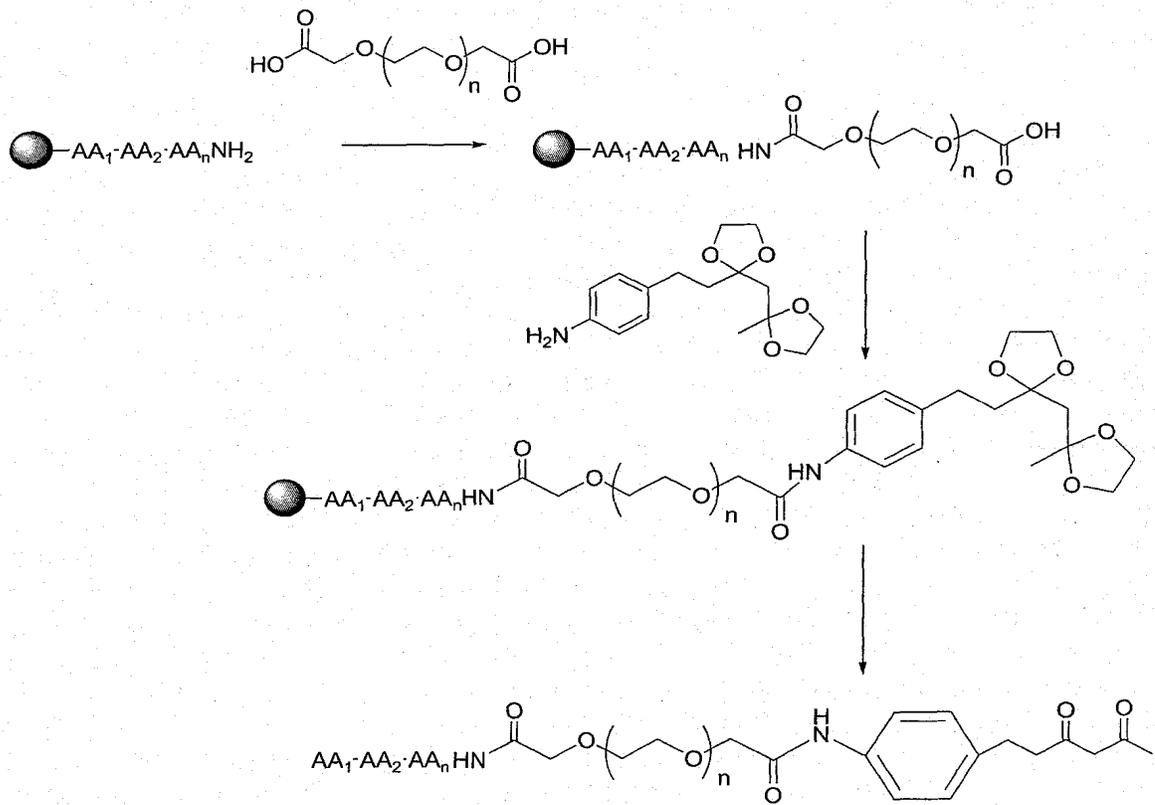


FIG. 27

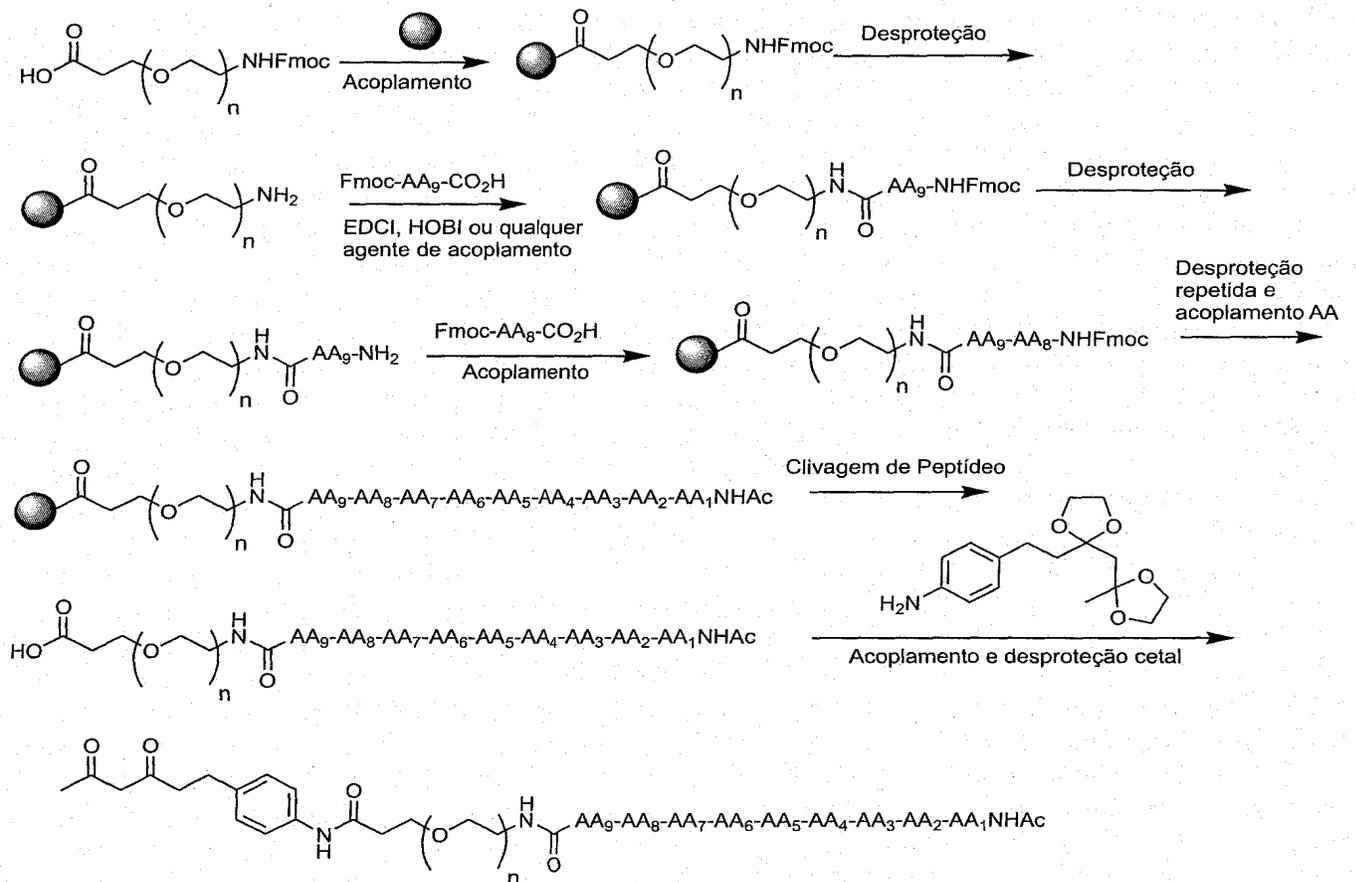


FIG. 28

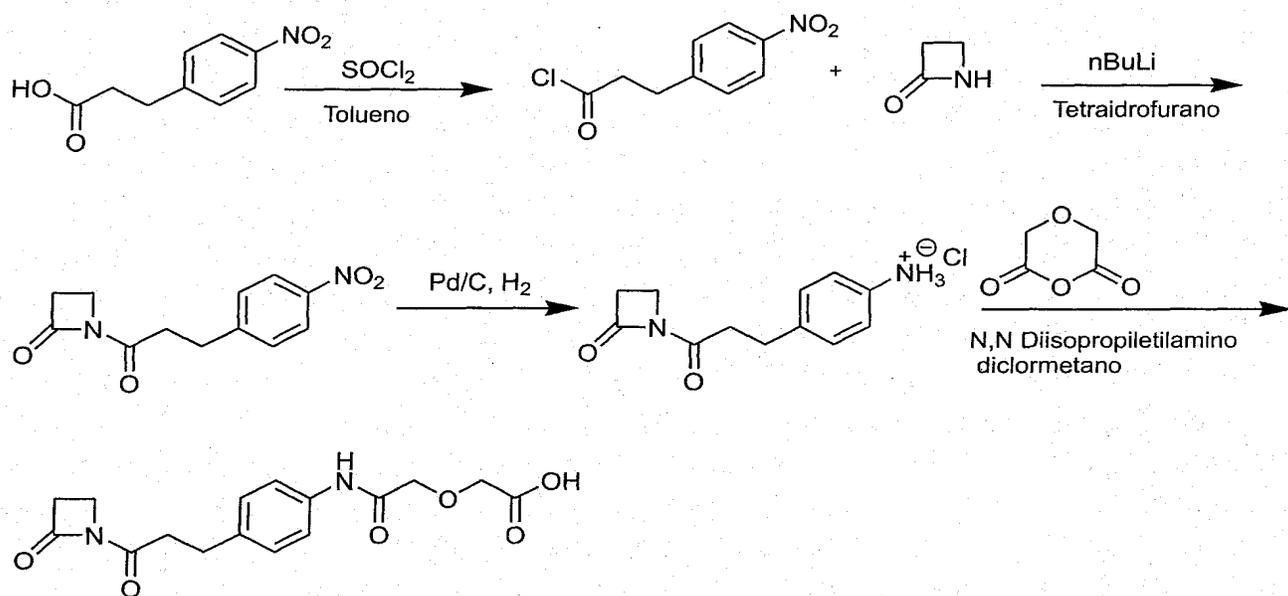


FIG. 29

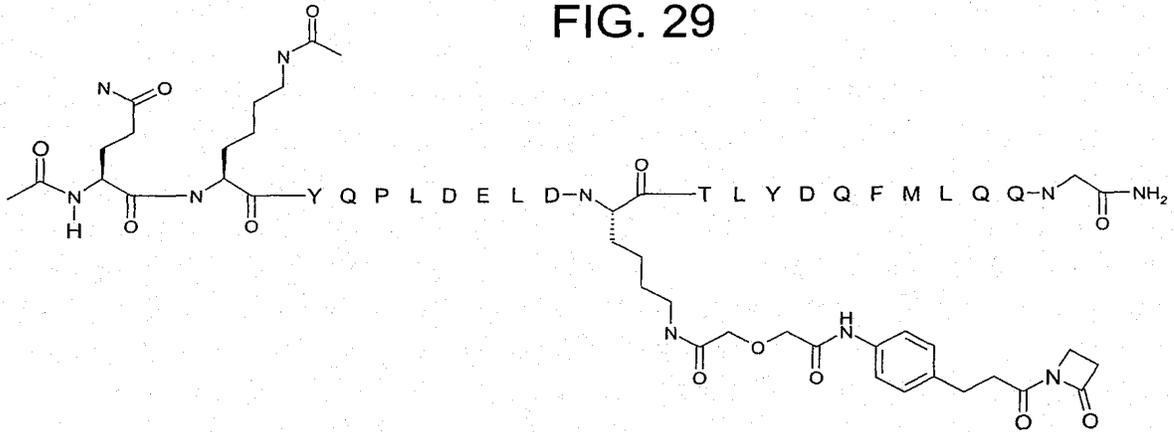


FIG. 30

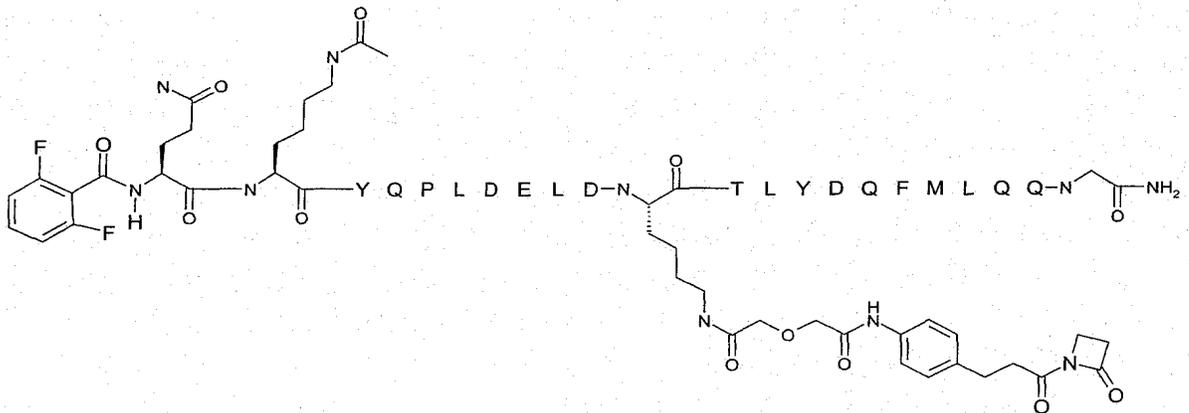


FIG. 31

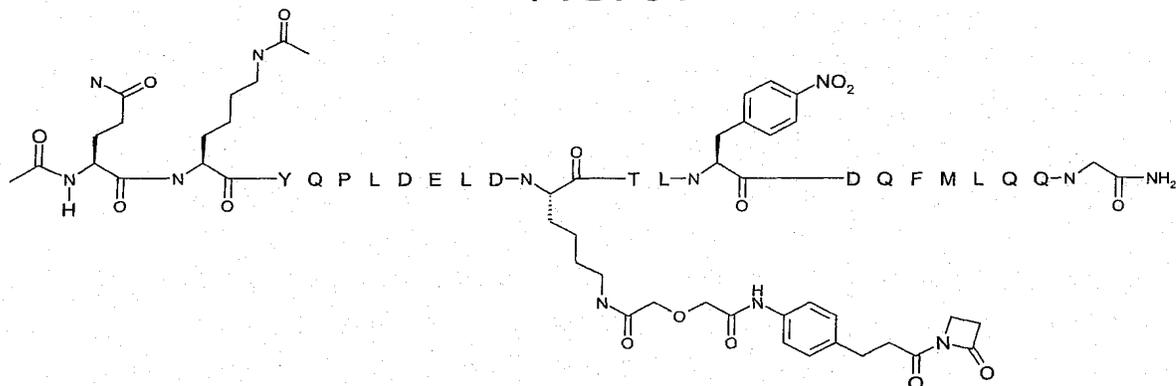


FIG. 32

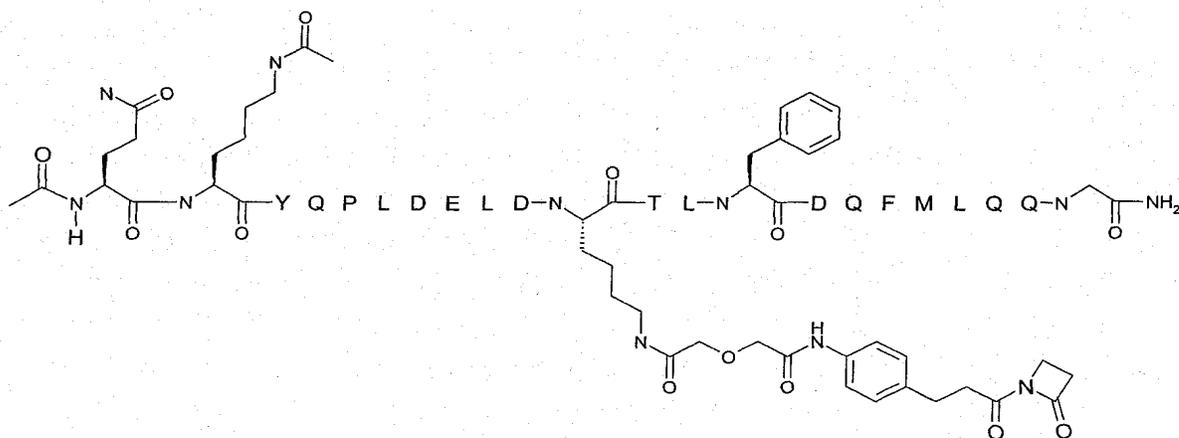


FIG. 35

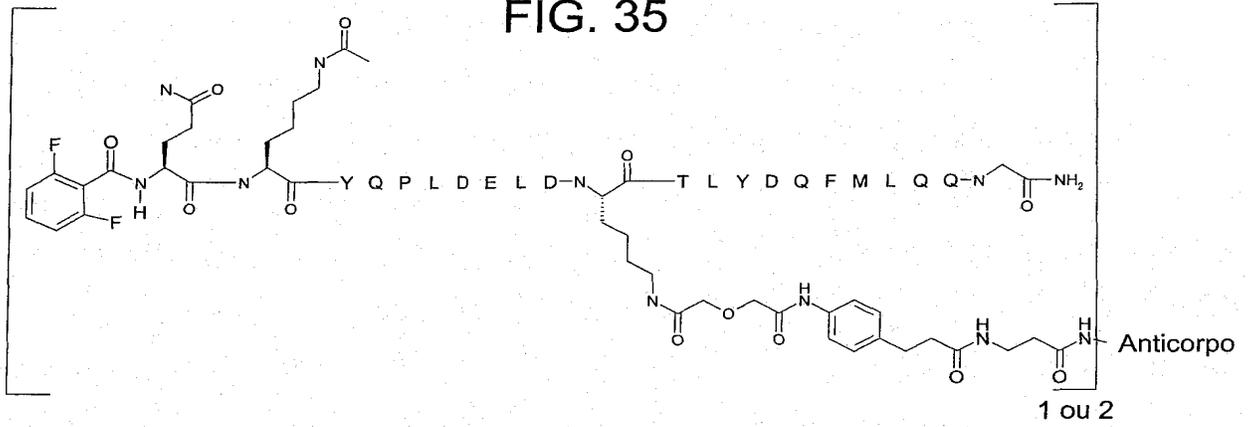


FIG. 36

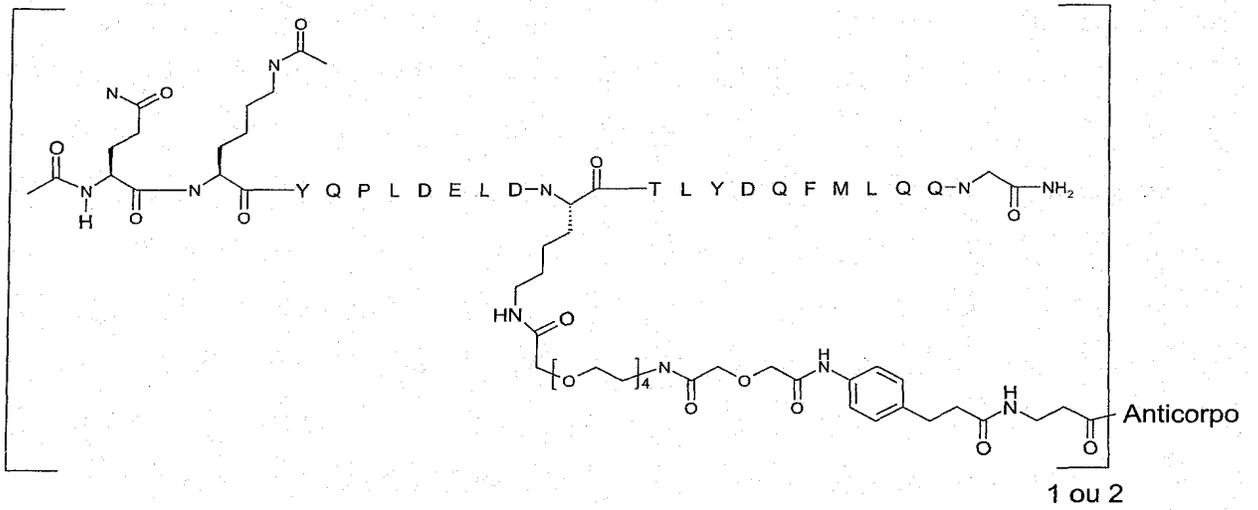


FIG. 37

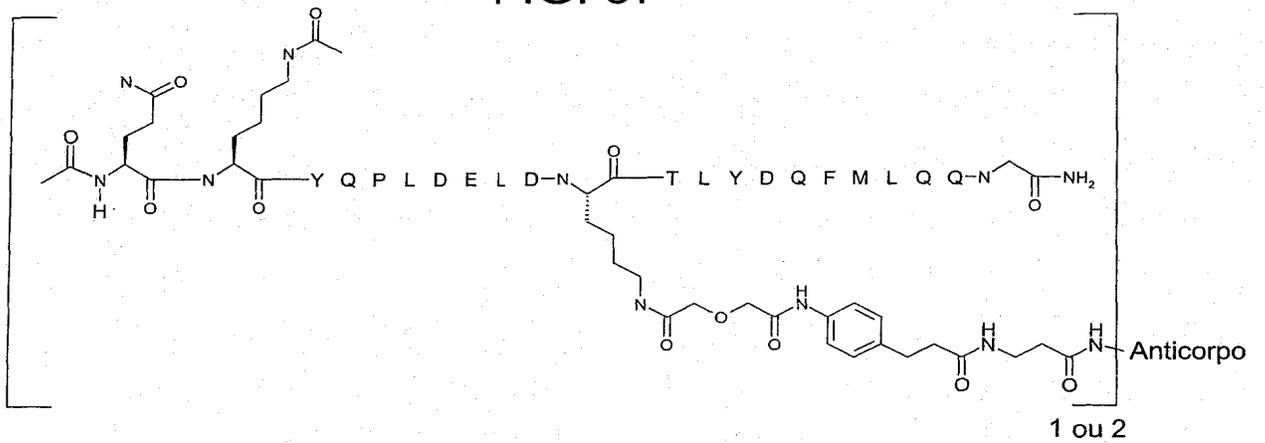


FIG. 38

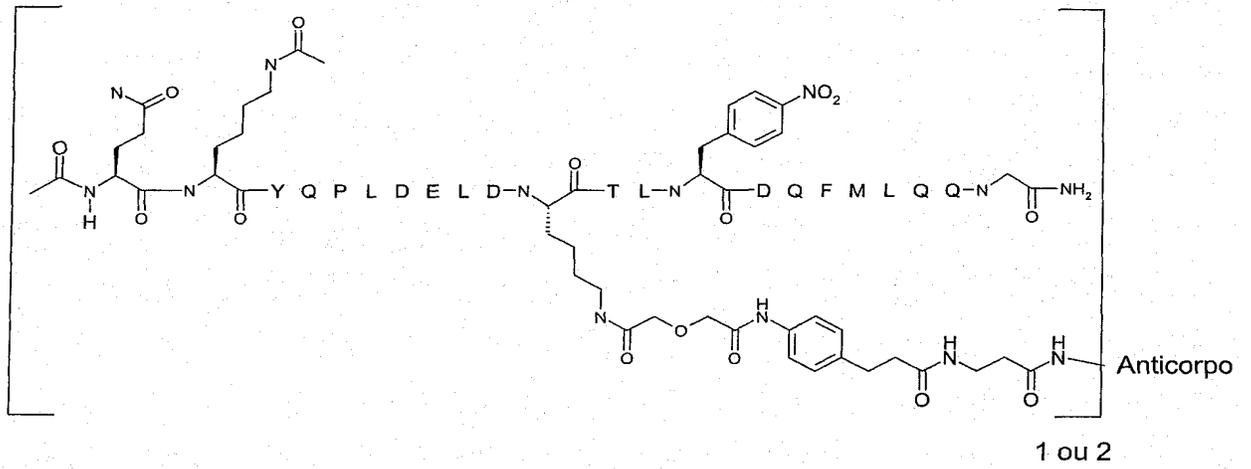


FIG. 39

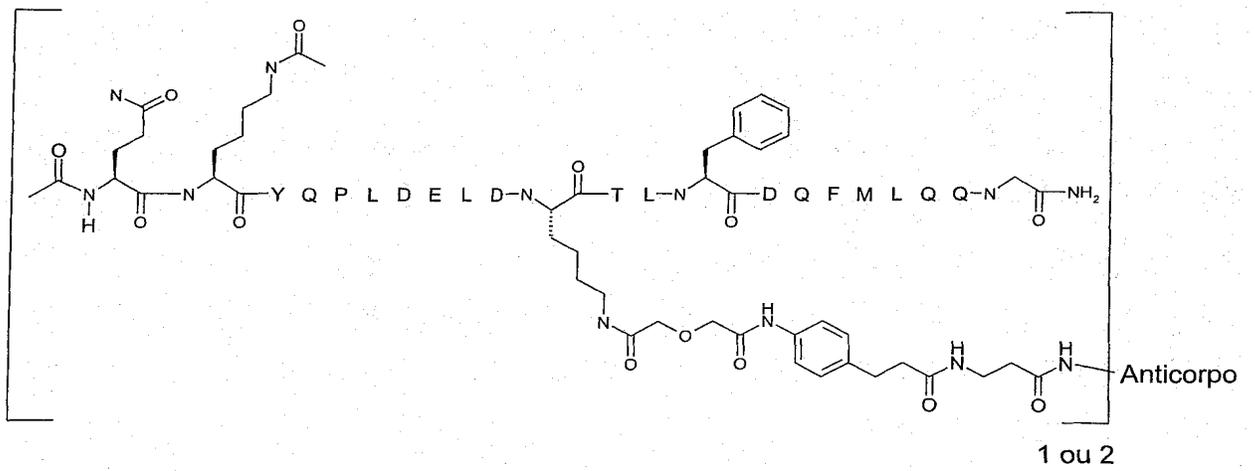


FIG. 40

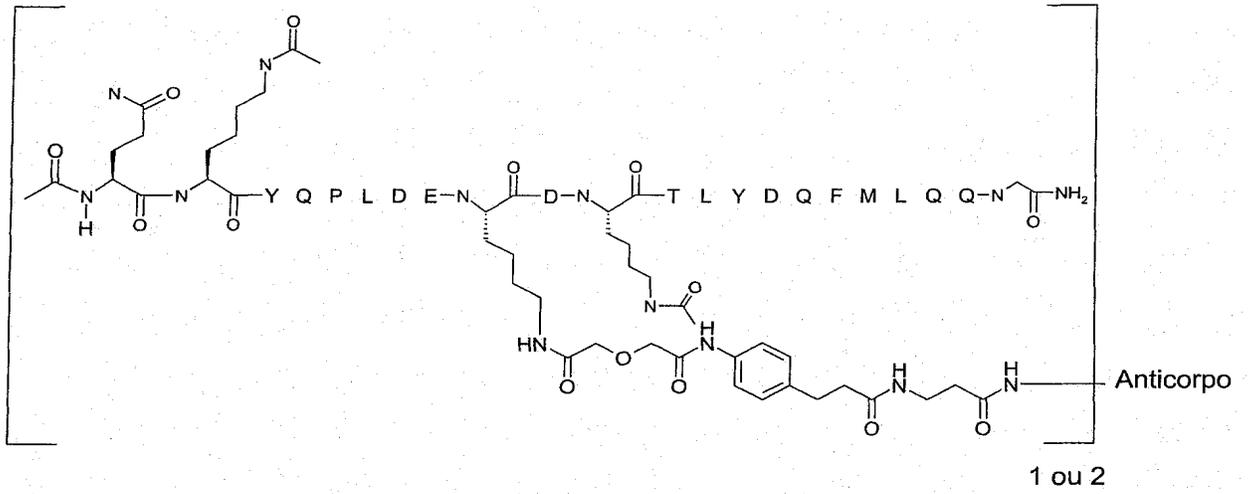
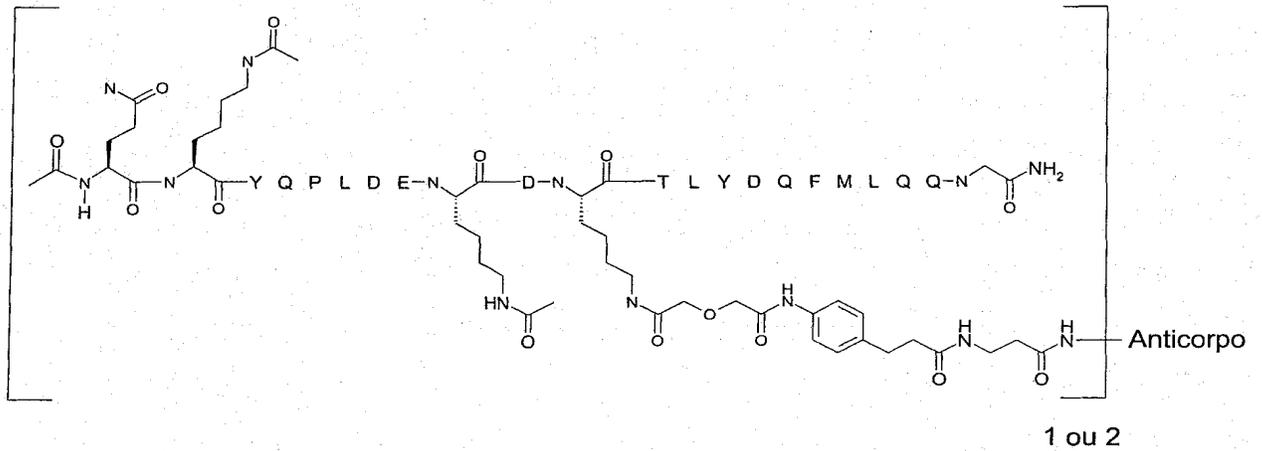


FIG. 41



RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ANTIANGIOGÊNICOS**".

A presente invenção refere-se a compostos de marcação AA que compreendem conjugados do ligador de agente de marcação AA que são ligados a um sítio de combinação de um anticorpo. Vários usos dos compostos são providos, incluindo métodos para tratar distúrbios conectados à angiogênese anormal.