

PÉPTIDOS DIRIGIDOS A DLL3 Y SUS CONSTRUCCIONES

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los EE. UU. Nro. 63/508.208, presentada el 14 de junio de 2023, y de la Solicitud Provisional de los EE. UU. Nro. 63/554.470, presentada el 16 de febrero de 2024. El contenido de cada solicitud se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

La radioterapia o terapia de radiación es un tratamiento contra el cáncer que utiliza altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. En los últimos años, se han desarrollado terapias dirigidas con radionúclidos para el cáncer, que utilizan péptidos radiomarcados como alternativa a las terapias de radiación externa. Estos péptidos suelen unirse a receptores sobreexpresados por las células cancerosas. A pesar de estos avances, persiste la necesidad de desarrollar nuevas terapias dirigidas con radionúclidos.

El ligando tipo delta 3 (DLL3), miembro del sistema de señalización Notch, es una diana potencial para las terapias con radionúclidos. Este sistema, conservado evolutivamente, regula el destino celular mediante interacciones entre células. Durante el desarrollo embrionario, DLL3 presenta una alta expresión y transporte a la membrana celular. Una vez completado el desarrollo, la expresión de DLL3 se regula en forma descendente y se limita al interior de la célula, típicamente al aparato de Golgi. Sin embargo, se ha descubierto que la expresión de DLL3 es alta y se localiza en la membrana celular en muchas formas de cáncer (Xiu et al., *Onco. Targets Ther.* (2020), 13: 3881–3901).

Además de ser un biomarcador, DLL3 desempeña un rol en la regulación del comportamiento del cáncer. Un estudio sobre cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) mostró que la regulación ascendente de la expresión de DLL3 redujo la sensibilidad del tumor a la quimioterapia. Además, al bloquear DLL3, se inhibió la proliferación y migración de las células de SCLC, y se revirtió la transición epitelial a mesenquimal (EMT, por sus siglas en inglés) (Huang et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2019) 514 (3): 853–860). El comportamiento oncogénico de DLL3 también se ha documentado en cáncer de páncreas, melanoma y cáncer gástrico (Mullendore et al., *Clin. Cancer. Res.* (2009) 15 (7): 2291–301; Ding et al., *Life Sci.* (2019) 226: 149–155; Hu et al., *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* (2018) 38 (1): 14–19).

En conjunto, estos hallazgos sugieren que DLL3 desempeña un rol fundamental en la regulación de las vías oncogénicas, y está específicamente regulado en forma

ascendente en las células cancerosas; por lo tanto, el desarrollo de tratamientos dirigidos a DLL3 es útil en el tratamiento clínico del cáncer.

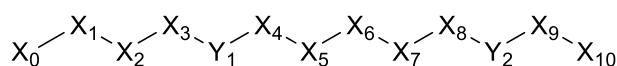
BREVE DESCRIPCIÓN

La presente divulgación se refiere a restos de direccionamiento, tales como péptidos, proteínas y anticuerpos, que pueden unirse al ligando Notch canónico tipo delta 3 (DLL3). La divulgación también proporciona construcciones de direccionamiento, que pueden incluir un resto de direccionamiento unido, mediante un enlazador opcional, a un agente quelante para la asociación de una carga. El quelante puede estar asociado a una carga útil tal como, por ejemplo, un radionúclido o un agente citotóxico.

En un aspecto particular, la construcción de direccionamiento comprende un resto de direccionamiento que es un péptido cíclico que se dirige a DLL3, que está unido, mediante un enlazador opcional, a un agente quelante para la asociación de un radioisótopo o radionúclido.

Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan péptidos cíclicos que se dirigen a DLL3. De este modo, estos péptidos son útiles en el tratamiento de diversas indicaciones, incluido el cáncer.

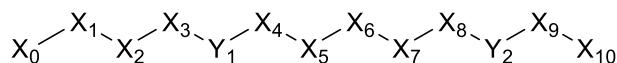
En un aspecto, se proporciona en el presente documento un péptido cíclico que comprende la secuencia de aminoácidos de Fórmula A:



(A),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el péptido cíclico es ciclado a través de un enlazador entre Y_1 e Y_2 , donde las variables restantes se definen en el presente documento, y donde el péptido cíclico se une a DLL3.

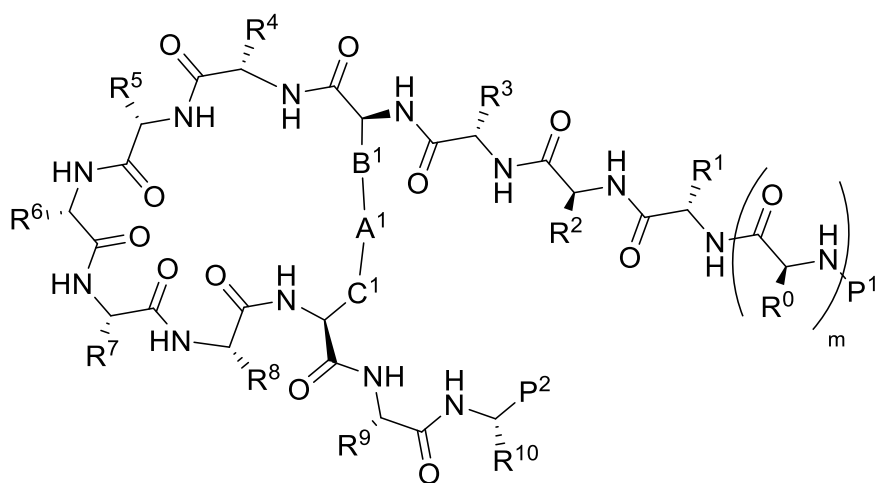
En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un péptido cíclico que comprende la secuencia de aminoácidos de Fórmula B:



(B),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el péptido cíclico es ciclado a través de un enlazador entre Y_1 e Y_2 , donde las variables restantes se definen en el presente documento, donde por lo menos uno de X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , o X_8 está sustituido con un quelante, donde el quelante está opcionalmente unido al péptido cíclico a través de un grupo de unión; y donde el péptido cíclico se une a DLL3. El quelante puede etiquetarse con un radionúclido.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un péptido cíclico de
 Fórmula I:



(I),

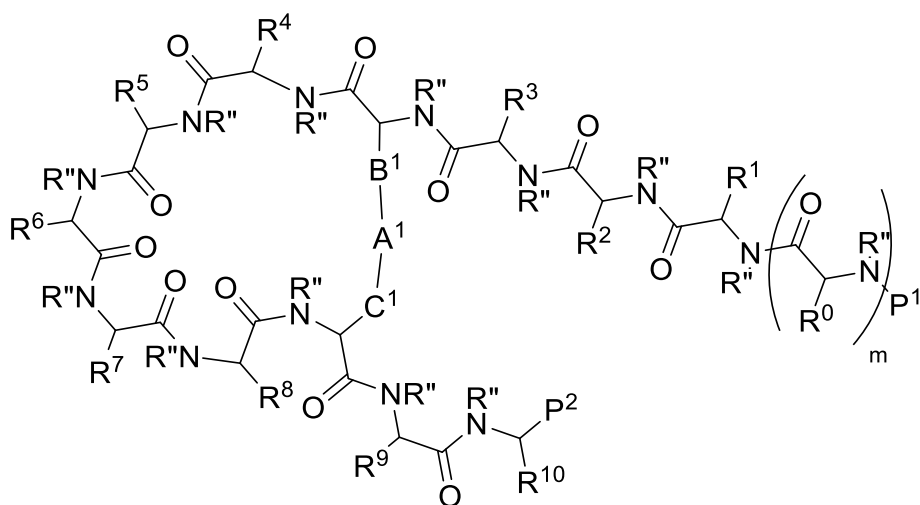
5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde las variables se definen en el presente documento.

En una forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula I está unido, a través de un enlazador opcional, a un agente quelante para el etiquetado de un radionúclido.

En otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula I se selecciona de un
 10 péptido cíclico en la Tabla A. Aún en otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula I se selecciona de un péptido cíclico en la Tabla B.

En otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula I se selecciona de un péptido cíclico en la Tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus solvatos.

15 En aún otro aspecto, se proporciona en el presente documento un péptido cíclico de Fórmula C:



(C),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde las variables se definen en el presente documento.

En una forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C está unido, a través de un enlazador opcional, a un agente quelante, donde el agente quelante está opcionalmente etiquetado con un radionúclido.

En otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C se selecciona de un péptido cíclico en la Tabla A. Aún en otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C se selecciona de un péptido cíclico en la Tabla B.

En otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C se selecciona de un péptido cíclico en la Tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus solvatos. Aún en otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C se selecciona de un péptido cíclico en la Tabla B, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus solvatos.

Aún en otra forma de realización, el agente quelante se selecciona de un agente quelante en la Tabla D. En algunas formas de realización, el agente quelante está etiquetado con un radionúclido. En algunas formas de realización, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{52}Fe , ^{169}Er , ^{72}As , ^{97}Ru , ^{203}Pb , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{89}Zr , ^{51}Cr , ^{52}Mn , ^{51}Mn , ^{177}Lu , ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{105}Rh , ^{166}Dy , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{153}Sm , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{172}Tm , ^{121}Sn , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{80}Br , ^{82}Br , ^{18}F , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{161}Tb , ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{212}Pb , ^{211}At , ^{223}Ra , ^{227}Th , ^{226}Th , ^{82}Rb , ^{32}P , ^{76}As , ^{89}Zr , ^{111}Ag , ^{165}Er , ^{225}Ac , y ^{227}Ac . En algunas formas de realización, el radionúclido es ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{203}Pb , ^{64}Cu , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{18}F , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{44}Sc , ^{43}Sc , ^{67}Cu , ^{188}Re , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{131}I , ^{47}Sc , ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{211}At , o ^{227}Th .

En una forma de realización, el radioisótopo se selecciona de un radioisótopo en la Tabla 3.

En otra forma de realización, el péptido cíclico está radioetiquetado con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Aún en otra forma de realización, el péptido cíclico se selecciona de los compuestos 94, 153, 249, y 447.

Aún en otra forma de realización, el compuesto 94 está radioetiquetado con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, el compuesto 153 está radioetiquetado con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, el compuesto 249 está radioetiquetado con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Aún en otra forma de realización, compuesto 447 está radioetiquetado con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Aún en otra forma de realización, el péptido cíclico se selecciona de los compuestos 94a, 153a, 249a, y 447a.

5 Aún en otra forma de realización, el compuesto 94a está radioetiquetado con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, el compuesto 153a está radioetiquetado con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 En otra forma de realización, el compuesto 249a está radioetiquetado con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Aún en otra forma de realización, compuesto 447a está radioetiquetado con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

15 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un péptido cíclico descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En aún otro aspecto, se proporciona en el presente documento un método de direccionamiento a DLL3 en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

20 En aún otro aspecto, se proporciona en el presente documento un método de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. El cáncer puede incluir por lo menos una célula que comprende DLL3. El cáncer puede ser cáncer urotelial, melanoma, o carcinoma de células escamosas. Adicionalmente, el cáncer puede ser una neoplasia neuroendocrina, melanoma, o cáncer cerebral primario. En
25 algunas formas de realización, la neoplasia neuroendocrina se selecciona de cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés), carcinoma tiroideo medular (MTC), cáncer neuroendocrino de células grandes (LCNEC, por sus siglas en inglés), carcinoma neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP NEC, por sus siglas en inglés), cáncer de próstata neuroendocrino (NEPC, por sus siglas en inglés), cáncer de próstata de
30 células pequeñas (SCPC, por sus siglas en inglés), carcinoma de células de Merkel (MCC, por sus siglas en inglés), carcinoma cervical neuroendocrino, tumores neuroendocrinos de Grado 3 (NET, por sus siglas en inglés), y carcinoma neuroendocrino extrapulmonar (NEC, por sus siglas en inglés) del cuello uterino. En algunas formas de realización, el cáncer es un tumor sólido que tiene positividad DLL3 medido por inmunohistoquímica (IHC) (p. ej., ≥ 1
35 % células positivas DLL3).

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un péptido que tiene especificidad de unión para DLL3, donde el péptido se une a uno o más aminoácidos de

A81, L83, G106, A85, y R61 de una secuencia de aminoácidos de DLL3 de SEQ ID NO: 1. En una forma de realización, el péptido se une a los aminoácidos A81, L83, G106, A85, y R61 de una secuencia de aminoácidos de DLL3 de SEQ ID NO: 1. En otra forma de realización, el péptido se une a los átomos de cadena principal de los aminoácidos A81, L83, G106, y A85 de una secuencia de aminoácidos de DLL3 de SEQ ID NO: 1. Aún en otra forma de realización, el péptido se une a los átomos de cadena lateral del aminoácido R61 de una secuencia de aminoácidos de DLL3 de SEQ ID NO: 1. Aún en otra forma de realización, el péptido se une a los átomos de cadena principal de los aminoácidos A81, L83, G106, y A85 de una secuencia de aminoácidos de DLL3 de SEQ ID NO: 1, y se une a los átomos de cadena lateral del aminoácido R61 de una secuencia de aminoácidos de DLL3 de SEQ ID NO: 1. En una forma de realización, el péptido comprende una secuencia de aminoácidos de WTACANAKDCWP, o un derivado de esta que comprende uno o más aminoácidos no naturales. En otra forma de realización, los aminoácidos W1, A3, A7, y W11 se unen a DLL3. Aún en otra forma de realización, el péptido es cíclico. Aún en otra forma de realización, el péptido es no cíclico.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un péptido que se une a DLL3, donde el péptido comprende SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22 o SEQ ID NO: 23. El péptido puede ser ciclado. El péptido puede ser 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: 65 o SEQ ID NO: 66. El extremo N-terminal y/o el extremo C-terminal del péptido puede ser bloqueado. El extremo N-terminal puede ser bloqueado con grupo acetilo o benzoílo. El extremo C-terminal puede ser bloqueado como NH₂, NH-CH₃; NH-CH₂-CH₃, NH-CH-(CH₃)₂, NH-CH₂-CH₂-CH₃, NH-CH₂-CH-(CH₃)₂, N(CH₃)₂, N(CH₂-CH₃)₂, o OH. En algunas formas de realización, el péptido es 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 NO: 43, SEQ ID NO: 44, 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 o SEQ ID NO: 89.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona una construcción que incluye un resto de direccionamiento unido, a través de un enlazador opcional, a por lo menos un agente quelante para la asociación de una carga, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el resto de direccionamiento se une a un

5 antígeno celular, donde el antígeno celular comprende DLL3. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona una construcción que comprende un resto de direccionamiento unido, a través de un enlazador opcional, a por lo menos un agente quelante para la asociación de una carga, o una de sus sales farmacéuticamente

10 aceptables, donde el resto de direccionamiento se une a un antígeno celular, donde el antígeno celular comprende DLL3. La carga puede ser una carga útil, tal como, p. ej., un radionúclido o agente citotóxico. El resto de direccionamiento puede comprender un péptido. El péptido puede incluir SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17,

15 SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22 o SEQ ID NO: 23. El péptido puede ser ciclado. El péptido puede ser 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: 65 o SEQ ID NO: 66. El extremo N-terminal y/o el extremo C-terminal del péptido en la construcción puede ser bloqueado. El extremo N-terminal del péptido puede ser bloqueado con grupo acetilo o benzoílo. El extremo C-terminal del péptido puede ser bloqueado como NH_2 , NH-CH_3 , $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{NH-CH-(CH}_3)_2$, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{NH-CH}_2\text{-CH-(CH}_3)_2$, $\text{N(CH}_3)_2$, $\text{N(CH}_2\text{-CH}_3)_2$, o OH. El péptido puede ser SEQ ID NO: 24,

25 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 NO: 43, SEQ ID NO: 44, 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 o SEQ ID NO: 89. El agente quelante puede incluir un agente de poliaminocarboxilato. El agente quelante puede incluir ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido dietilenotriaminapentaacético (DTPA), ácido

35 1,4,7,10-tetra-azacilcododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético (DOTA), DOTAGA, o un derivado de este. El agente quelante puede comprender EDTA, DTPA, DOTA, DOTAGA, o un derivado de estos. El agente quelante puede incluir un agente macrocíclico. El agente

quelante puede incluir ácido 1,4,7-Triazaciclononano-N,N',N"-triacético (NOTA), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N",N"-tetraacético (TETA), ácido 1,4,7,10,13-pentaazaciclopentadecano-N,N',N",N"',N"-pentaacético (PEPA), ácido 1,4,7,10,13,16-hexaazaciclohexadecano-N,N',N",N"',N"',N"-hexaacético (HEHA), o un derivado de estos. El agente quelante puede además incluir deferoxamina (DFO), 5,11,16,22-tetraazahexacosanodiamida (DFO*) o N,N'-1,4-Butanodiilbis[N-[3-[[[1,6-dihidro-1-hidroxi-6-oxo-2-piridinil)carbonil]amino]propil]-1,6-dihidro-1-hidroxi-6-oxo-2-piridinacarboxamida] (HOPO), o un derivado de estos.

La carga puede incluir un agente radiactivo. El agente radiactivo puede incluir un radioisótopo. En consecuencia, en algunas formas de realización, las construcciones o los compuestos divulgados en el presente documento opcionalmente comprenden un radioisótopo. En algunas formas de realización, las construcciones o los compuestos divulgados en el presente documento comprenden un radioisótopo. El radioisótopo puede ser un radionúclido. El radioisótopo puede ser cualquiera de los citados en la Tabla 3. En algunas formas de realización, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ¹¹¹In, ^{99m}Tc, ^{94m}Tc, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁵²Fe, ¹⁶⁹Er, ⁷²As, ⁹⁷Ru, ²⁰³Pb, ⁶¹Cu, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁸⁹Sr, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ⁸⁶Y, ⁹⁰Y, ⁸⁹Zr, ⁵¹Cr, ⁵²Mn, ⁵¹Mn, ¹⁷⁷Lu, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷⁵Yb, ¹⁰⁵Rh, ¹⁶⁶Dy, ¹⁶⁶Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁵³Sm, ¹⁴⁹Pm, ¹⁵¹Pm, ¹⁷²Tm, ¹²¹Sn, ^{117m}Sn, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ¹⁴²Pr, ¹⁴³Pr, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸⁰Br, ⁸²Br, ¹⁸F, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵²Tb, ¹⁵⁵Tb, ¹⁶¹Tb, ⁴³Sc, ⁴⁴Sc, ⁴⁷Sc, ²¹²Pb, ²¹¹At, ²²³Ra, ²²⁷Th, ²²⁶Th, ⁸²Rb, ³²P, ⁷⁶As, ⁸⁹Zr, ¹¹¹Ag, ¹⁶⁵Er, ²²⁵Ac, y ²²⁷Ac. En algunas formas de realización, el radionúclido es ¹¹¹In, ^{99m}Tc, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ²⁰³Pb, ⁶⁴Cu, ⁸⁶Y, ⁸⁹Zr, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹⁸F, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹⁵²Tb, ¹⁵⁵Tb, ⁴⁴Sc, ⁴³Sc, ⁶⁷Cu, ¹⁸⁸Re, ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu, ²¹³Bi, ¹³¹I, ⁴⁷Sc, ²²⁵Ac, ²¹²Pb, ²¹¹At, o ²²⁷Th. El enlazador opcional puede incluir un enlazador escindible. El enlazador opcional puede incluir un enlazador no escindible. El enlazador opcional puede comprender por lo menos un aminoácido.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que incluye una construcción y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un método para suministrar una carga a una célula, que incluye poner en contacto la célula o un sujeto que comprende la célula con una construcción o con la composición farmacéutica de esta. En una forma de realización, la carga puede ser un agente radiactivo, tal como un radionúclido y/o radioisótopo. En otras formas de realización, la carga es un agente citotóxico.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o de un trastorno en un sujeto, que comprende administrar una construcción o la composición farmacéutica de esta. En algunas formas de realización,

la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto que incluye administrar una construcción o la composición farmacéutica de esta. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es cáncer (es decir, el sujeto tiene cáncer). El cáncer puede incluir por lo menos una célula que comprende DLL3. En una forma de realización, el cáncer expresa DLL3. El cáncer puede ser cáncer urotelial, melanoma o carcinoma de células escamosas. Adicionalmente, el cáncer puede ser una neoplasia neuroendocrina, melanoma, o cáncer cerebral primario. En algunas formas de realización, la neoplasia neuroendocrina se selecciona de cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), carcinoma tiroideo medular (MTC), cáncer neuroendocrino de células grandes (LCNEC), carcinoma neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP NEC), cáncer de próstata neuroendocrino (NEPC), cáncer de próstata de células pequeñas (SCPC), carcinoma de células de Merkel (MCC), carcinoma cervical neuroendocrino, tumores neuroendocrinos de Grado 3 (NET), y carcinoma neuroendocrino extrapulmonar (NEC) del cuello uterino. En algunas formas de realización, el cáncer es un tumor sólido que tiene positividad DLL3 medido por inmunohistoquímica (IHC) (p. ej., ≥ 1 % células positivas DLL3).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 representa la afinidad de unión a DLL3, de compuestos de direccionamiento a DLL3, en un ensayo ELISA.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

DLL3 se une a miembros de la familia de receptores Notch altamente conservada, para regular el desarrollo embrionario. A diferencia de los ligandos Notch canónicos, DLL3 suprime la señalización de Notch mediante interacciones con el aparato de Golgi. Como reflejo de esta función, DLL3 normalmente se encuentra confinado al citoplasma (Geffer, L., et al. J. Cell Biol. (2007) 178 (3), 465–76; Zhou, B., et al. Signal Transduct. Target Ther. (2022) 7(1), 95). DLL3 se detecta en el citoplasma de tejidos fetales sanos, y su ausencia provoca defectos vertebrales graves, en forma de disostosis espondilocostal autosómica recesiva (Serth, K., et al. PLoS One, (2015) 10(4), e0123776; Dunwoodie, S. L., et al. Development, (2002) 129 (7), 1795–806). Se detectan niveles bajos de DLL3 como transcripción de ARN en el cerebro adulto, la hipófisis y los testículos (Sharma, S. K., et al., Cancer Res. (2017) 77 (14), 3931–41). El ARNm de DLL3 también es detectable en el citoplasma de cerebro adulto, hipófisis, basófilos y páncreas (Giffin, M. J., et al. Clin. Cancer Res, (2021) 27 (5), 1526–37). Sin embargo, la sobreexpresión significativa de DLL3

provoca su localización aberrante en la superficie celular (Zhou, B., et al. Signal Transduct. Target Ther. (2022) 7 (1), 95; Geffers, I., et al. (2007)). También se observa DLL3 regulado en forma ascendente, localizado de manera aberrante en la superficie celular en el cáncer (Giffin, M. J., et al. (2021); Saunders, L. R., et al. Sci. Transl. Med. (2015) 7(302), 302ra136; Sharma, S. K., et al. (2017)).

Se observa una expresión anormal de DLL3, incluida la expresión en la superficie celular, en diversos tumores humanos (Saunders, L. R., et al. (2015)). Las neoplasias neuroendocrinas (NEN, por sus siglas en inglés), que incluyen tumores neuroendocrinos (NET, por sus siglas en inglés) bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos (NEC, por sus siglas en inglés) poco diferenciados, expresan frecuentemente DLL3 sobre la superficie celular, y comparten marcadores histológicos y transcriptómicos comunes de linaje neuroendocrino y transformación (Puca, L., et al. Sci. Transl. Med. (2019) 11 (484); Yao, J., et al. Oncologist (2022) 27 (11), 940–51). El rol fisiopatológico de la localización aberrante de DLL3 sobre la función de las células tumorales se comprende poco, aunque los experimentos de ganancia y pérdida de función sugieren que DLL3 puede afectar la proliferación celular, la migración y el crecimiento tumoral *in vitro* e *in vivo* (Furuta, M., et al. Cancer Sci. (2019) 110 (5), 1599–608; Huang, J., et al. (2019)). DLL3 es detectable sobre la superficie de las células tumorales mediante inmunohistoquímica (IHC) y citometría de flujo, y es accesible *in vivo* para anticuerpos exógenos dirigidos contra DLL3 (Dylla, S. J. Mol. Cell Oncol. (2016) 3(2), e1101515; Saunders, L. R., et al. (2015)).

Se ha cuantificado DLL3 en el rango de pocos miles de copias por célula en líneas celulares de cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y cáncer de próstata neuroendocrino (NEPC) (Giffin, M. J., et al. (2021); Zhang, Y., et al. Clin. Cancer Res. (2023) 29 (5), 971–85). A pesar de sus bajos niveles de número de copias por célula, la viabilidad de dirigir DLL3 se ha demostrado, sin embargo, preclínicamente en SCLC, así como en modelos de xenoinjerto de cáncer neuroendocrino, utilizando radioconjugados de ⁸⁹Zr/¹⁷⁷Lu dirigidos a DLL3, biespecíficos dirigidos a DLL3, y conjugados de anticuerpo–fármaco dirigidos a DLL3 (Chou, J., et al. Cancer Res. (2023) 83(2), 301–15; Giffin, M. J., et al. (2021); Korsen, J. A., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (2022) 119(27), e2203820119; Saunders, L. R., et al. (2015)). Además, a pesar de la baja abundancia del antígeno asociado al tumor, la visualización de tumores que expresan DLL3 mediante inmunoPET con ⁸⁹Zr

se demostró en varios modelos de ratón de cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) (Sharna, S. K., et al. (2017)).

Su validación clínica como objetivo se ha confirmado con terapias dirigidas a DLL3 que incluyen un conjugado de anticuerpo-fármaco dirigido a DLL3, RoVaT (Morgensztern, D., et al. Clin. Cancer Res., (2019) 25 (23), 6958–66; Rudin, C. M., et al. Nat. Rev. Dis. Primers (2021) 7(1), 3), cuyo potencial era limitado debido a la toxicidad relacionada con la carga útil. Más recientemente, un tarlatarnab biespecífico dirigido a DLL3 (AMG757) ha producido respuestas duraderas de hasta 12 meses en una cuarta parte de los pacientes tratados (Paz-Ares, L., et al. J. Clin. Oncol. (2023) 41 (16), 2893–903). Dada su naturaleza bien estudiada y su expresión selectiva en la superficie de las células cancerosas tanto en tumores sólidos primarios como metastásicos, DLL3 es un objetivo prometedor para nuevas terapias en NEN y otros tumores sólidos que expresan DLL3.

En el presente documento se proporcionan compuestos que se dirigen a DLL3. En particular, en el presente documento se proporcionan construcciones de direccionamiento (también denominadas aquí como "construcciones") que comprenden un resto de direccionamiento que es un péptido cíclico que se dirige a DLL3, que está unido, mediante un enlazador opcional, a un agente quelante para la asociación de un radioisótopo. De este modo, estos compuestos, así como las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, son útiles en el tratamiento de diversas indicaciones, que incluyen el cáncer.

1. Compuestos y composiciones

En algunas formas de realización, la presente divulgación se refiere a restos de direccionamiento, tales como péptidos, proteínas y anticuerpos, que pueden unirse a dianas. En algunas formas de realización, la presentación divulgación proporciona construcciones capaces de localizar dianas y/o asociarse con dianas. Dichas construcciones, que incluyen cualquier combinación de un resto de direccionamiento y una carga, se denominan en el presente documento "construcciones de direccionamiento". Tal como se utiliza en el presente documento, el término "resto de direccionamiento" se refiere a un componente de una construcción de direccionamiento o a una combinación de componentes involucrados en la construcción de direccionamiento para la localización de una diana o la asociación con una diana. Los componentes de carga de las construcciones de direccionamiento

pueden incluir cualquiera de una diversidad de compuestos, que incluyen, sin limitación, compuestos químicos, biomoléculas, metales, moléculas poliméricas, agentes terapéuticos, agentes citotóxicos y agentes radiactivos. El quelante puede estar asociado con una carga útil tal como, por ejemplo, un radionúclido o un agente citotóxico.

En una forma de realización particular, la construcción de direccionamiento comprende un resto de direccionamiento que es un péptido cíclico que se dirige a DLL3, el cual está unido, a través de un enlazador opcional, a un agente quelante para la asociación de un radioisótopo.

Dianas.

Las construcciones de direccionamiento pueden dirigirse a una diversidad de dianas/objetivos. En una forma de realización particular, la construcción de direccionamiento comprende un péptido dirigido a DLL3 y también comprende un radioisótopo. En algunas formas de realización, las construcciones de direccionamiento pueden dirigirse a células. Dichas construcciones de direccionamiento pueden incluir restos de direccionamiento que pueden dirigirse a antígenos celulares, que incluyen aquellos asociados con las superficies de las células diana. En este caso, el antígeno celular es la diana de los restos de direccionamiento y las construcciones de direccionamiento. Un "antígeno", como se menciona aquí, es cualquier entidad que induce una respuesta inmunitaria en un organismo, o puede referirse simplemente a un compañero de unión de anticuerpo. Las respuestas inmunitarias son reacciones de células, tejidos y/u órganos de un organismo a una entidad extraña. Las respuestas inmunitarias típicamente conducen a la producción de uno o más anticuerpos contra una entidad extraña por parte de un organismo. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "antígeno diana" se refiere a una entidad, proteína o epítipo al que se une un anticuerpo, o para el cual se desea que un anticuerpo tenga afinidad, o para el que se diseña o desarrolla un anticuerpo. Dichos antígenos diana pueden incluir antígenos de células cancerosas, por ejemplo, aquellos expresados sobre la superficie de las células cancerosas. En algunas formas de realización, los antígenos diana de la presente divulgación incluyen DLL3 o porciones del mismo. Los antígenos DLL3 pueden incluir dominios extracelulares de DLL3. Los antígenos DLL3 pueden incluir proteínas de fusión de DLL3 u otras entidades que comprenden porciones de DLL3.

DDL3.

El ligando Notch canónico tipo Delta 3 (también conocido como proteína tipo Delta 3, Drosophila o DLL3) es un miembro de la familia de ligandos de proteínas delta. Está codificado por el gen DLL3. DLL3 inhibe la neurogénesis primaria y participa en la desviación de las neuronas a lo largo de una vía de diferenciación específica. También desempeña un rol en la formación de los límites de los somitos durante la segmentación del mesodermo paraxial. Las mutaciones en el gen DLL3 causan el síndrome de Jarcho–Levin del trastorno genético autosómico recesivo. La expresión del gen DLL3 se produce en tumores neuroendocrinos. DLL3 puede ser una diana potencial para el direccionamiento de tumores tales como el cáncer de pulmón.

En algunas formas de realización, las construcciones de direccionamiento incluyen restos de direccionamiento específicos para uno o más dominios de DLL3. En algunas formas de realización, las construcciones de direccionamiento incluyen restos de direccionamiento específicos para una o más secuencias de aminoácidos diana de DLL3 que se enumeran en la Tabla 1, o un fragmento o variante de las mismas.

Tabla 1. Secuencias diana proteína DLL3		
Descripción de secuencia	Secuencia	SEQ ID NO
DLL3	MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAESPICALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRILLPPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGSGDGPSSSVDWNRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREVATPLFPPLHTGRAGQRQHLLFPYPSSILSVK	1
DLL3 (aminoácidos 27–492)	AGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAESPICALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGLCVGGADPDSAYICHCPP	2

	GFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPR CEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERA DPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVACAPGYMGARCEFPVHPDGAS ALPAAPPGLRPGDPQRIL	
--	--	--

Restos de direccionamiento.

En algunas formas de realización, los restos de direccionamiento localizan las construcciones de direccionamiento hacia las dianas mediante la unión a dichas dianas o componentes asociados. Los restos de direccionamiento pueden unirse a células o biomoléculas u otras estructuras asociadas a las células. Por ejemplo, en algunas formas de realización, los restos de direccionamiento se unen a antígenos celulares. Dichos antígenos celulares pueden ser expresados específicamente por, expresados en, o asociados de alguna otra manera con tipos celulares específicos. Los tipos celulares específicos pueden caracterizarse por uno o más de los siguientes factores: tamaño celular, edad, forma, ubicación, tejido de origen, órgano de origen, función, actividad, genotipo, fenotipo o asociación con disfunción o enfermedad. Los restos de direccionamiento pueden unirse a antígenos de células cancerosas. En algunas formas de realización, los restos de direccionamiento se unen a DLL3. En algunas formas de realización, los restos de direccionamiento se unen a DLL3 humano.

Los restos de direccionamiento pueden incluir o consistir en proteínas, polipéptidos o péptidos, anticuerpos, ácidos nucleicos, análogos de ácidos nucleicos, aptámeros, lípidos, carbohidratos, glicoproteínas o moléculas pequeñas. En algunas formas de realización, los restos de direccionamiento incluyen o consisten en polipéptidos o péptidos, anticuerpos o fragmentos o variantes de los mismos. En una forma de realización particular, el resto de direccionamiento es un péptido cíclico.

En algunas formas de realización, los restos de direccionamiento de la presente divulgación, tales como polipéptidos, péptidos y anticuerpos, tienen afinidad por la DLL3 humana. En algunas formas de realización, los restos de direccionamiento de la presente divulgación tienen afinidad por la DLL3 humana dentro de rangos identificados, medido en ensayos convencionales. La "afinidad" o "afinidad de unión" se refiere a la fuerza de la suma total de las interacciones no covalentes entre un único sitio de unión de una molécula (p. ej., un anticuerpo o compuesto de unión de péptido) y su compañero de unión (p. ej., un antígeno). A menos que se indique lo contrario, como se usa en el presente documento, "afinidad de unión" se refiere a la afinidad de unión intrínseca, que refleja toda la interacción entre los miembros de un par de unión (p. ej., anticuerpo o compuesto de unión de péptido y antígeno). La afinidad de una molécula X por su compañero Y generalmente se puede

representar mediante la constante de disociación (K_D). La constante de disociación en equilibrio (K_D) se calcula como la relación k_{off}/k_{on} .

Los restos de direccionamiento de baja afinidad generalmente se unen al antígeno lentamente, y tienden a disociarse fácilmente, mientras que los restos de direccionamiento de alta afinidad generalmente se unen al antígeno más rápidamente, y tienden a permanecer unidos durante más tiempo. En la técnica se conocen diversos métodos para medir la afinidad de unión, cualquiera de los cuales puede utilizarse para los fines de la presente divulgación.

En algunas formas de realización, los restos de direccionamiento divulgados en el presente documento pueden unirse a una proteína diana con una constante de disociación en equilibrio (K_D) de alrededor de 0,001 nM a alrededor de 0,01 nM, de alrededor de 0,005 nM a alrededor de 0,05 nM, de alrededor de 0,01 nM a alrededor de 0,1 nM, de alrededor de 0,05 nM a alrededor de 0,5 nM, de alrededor de 0,1 nM a alrededor de 1,0 nM, de alrededor de 0,5 nM a alrededor de 5,0 nM, de alrededor de 2 nM a alrededor de 10 nM, de alrededor de 8 nM a alrededor de 20 nM, de alrededor de 15 nM a alrededor de 45 nM, de alrededor de 30 nM a alrededor de 60 nM, de alrededor de 40 nM a alrededor de 80 nM, de alrededor de 50 nM a alrededor de 100 nM, de alrededor de 75 nM a alrededor de 150 nM, de alrededor de 100 nM a alrededor de 500 nM, de alrededor de 200 nM a alrededor de 800 nM, de alrededor de 400 nM a alrededor de 1000 nM o por lo menos 1000 nM. En algunas formas de realización, la proteína diana es DLL3.

En algunas formas de realización, los restos de direccionamiento divulgados en el presente documento pueden unirse a una proteína diana con una constante de disociación en equilibrio (K_D) de alrededor de 1 nM o menos, de alrededor de 1 nM a alrededor de 10 nM, de alrededor de 10 nM a alrededor de 100 nM, o de alrededor de 100 nM a alrededor de 300 nM. En algunas formas de realización, la proteína diana es DLL3.

En algunas formas de realización, la K_D se determina mediante resonancia de plasmones de superficie (SPR, por sus siglas en inglés). En el Ejemplo 3 se proporciona un protocolo de SPR ejemplar.

Polipéptidos y péptidos

En algunas formas de realización, los restos de direccionamiento de la presente divulgación son polipéptidos. De acuerdo con la presente divulgación, cualquier molécula a base de aminoácidos (naturales o no naturales) puede denominarse "polipéptido", término que abarca "péptidos", "peptidomiméticos" y "proteínas". Tradicionalmente, se considera que los "péptidos" tienen un tamaño que varía de alrededor de 4 a alrededor de 50 aminoácidos. Los polipéptidos de más de alrededor de 50 aminoácidos se denominan generalmente "proteínas".

Los péptidos de la presente divulgación pueden ser lineales o cíclicos. En particular, se proporcionan en el presente documento péptidos cíclicos que se dirigen a DLL3. Los

péptidos cíclicos incluyen cualquier péptido que tenga como parte de su estructura una o más características cíclicas, tales como un bucle y/o una unión interna. En algunas formas de realización, los péptidos cíclicos se forman cuando una molécula actúa como un resto de unión para unir dos o más regiones del péptido.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "resto puente" se refiere a uno o más componentes de un puente formado entre dos aminoácidos adyacentes o no adyacentes, aminoácidos no naturales o no aminoácidos en un péptido. Los restos puente pueden ser de cualquier tamaño o composición. En algunas formas de realización, los restos puente pueden comprender uno o más enlaces químicos entre dos aminoácidos adyacentes
10 o no adyacentes, aminoácidos no naturales, residuos no aminoácidos o combinaciones de estos. En algunas formas de realización, dichos enlaces químicos pueden ser entre uno o más grupos funcionales en aminoácidos adyacentes o no adyacentes, aminoácidos no naturales, residuos no aminoácidos o combinaciones de estos. Los restos puente pueden incluir uno o más de un enlace de amida (lactama), un enlace de disulfuro, un enlace de tioéter, un anillo aromático, un anillo de triazol, y una cadena de hidrocarburo. En algunas
15 formas de realización, los restos puente incluyen un enlace de amida entre una funcionalidad amina y una funcionalidad carboxilato, cada una, presente en la cadena lateral de un aminoácido, un aminoácido no natural o un residuo no aminoácido. En algunas formas de realización, las funcionalidades amina o carboxilato forman parte de un residuo no aminoácido
20 o un residuo de aminoácido no natural.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona péptidos que se unen a la proteína humana DLL3. Los anticuerpos de la presente divulgación pueden unirse a los dominios extracelulares de la proteína humana DLL3. Los anticuerpos de la presente divulgación pueden unirse a la proteína DLL3 asociada a células (p. ej., superficies
25 celulares). Dichas células pueden incluir células cancerosas, tales como, entre otras, células de cáncer de pulmón, células de cáncer de mama, células de cáncer de vejiga, células de cáncer de colon, células de cáncer urotelial, células de melanoma o células de carcinoma de células escamosas.

Epítipo de DLL3

30 Los péptidos de la divulgación que se unen a DLL3 humano se unen a aminoácidos específicos en DLL3, es decir, a un epítipo de DLL3. En el presente documento, el término "epítipo" se refiere a la(s) porción(es) específica(s) de una diana (por ejemplo, DLL3) que interactúa(n) (por ejemplo, se unen) con una entidad de unión (por ejemplo, los péptidos de la divulgación).

35 En algunas formas de realización, los péptidos tienen especificidad de unión para DLL3, donde los péptidos se unen a uno o más aminoácidos de A81, L83, G106, A85 y R61 de una secuencia de aminoácidos de DLL3 de SEQ ID NO: 1.

En algunas formas de realización, los péptidos se unen a los aminoácidos A81, L83, G106, A85 y R61 de una secuencia de aminoácidos de DLL3 de SEQ ID NO: 1.

En algunas formas de realización, los péptidos se unen a los átomos de la cadena principal de los aminoácidos A81, L83, G106 y A85 de una secuencia de aminoácidos de DLL3 de SEQ ID NO: 1. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "átomos de la cadena principal" se refiere a los átomos en el espinazo del péptido, que se compone de un átomo de carbono central (el carbono alfa) enlazado a un átomo de hidrógeno, un grupo amino (NH_2) y un grupo carboxilo. (COOH).

En algunas formas de realización, los péptidos se unen a los átomos de la cadena lateral del aminoácido R61 de una secuencia de aminoácidos de DLL3 de SEQ ID NO: 1. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "átomos de la cadena lateral" se refiere a los átomos de la cadena lateral del péptido, también referidos comúnmente como grupo R.

En algunas formas de realización, los péptidos se unen a los átomos de la cadena principal de los aminoácidos A81, L83, G106 y A85 de una secuencia de aminoácidos de DLL3 de SEQ ID NO: 1, y se unen a los átomos de la cadena lateral del aminoácido R61 de una secuencia de aminoácidos de DLL3 de SEQ ID NO: 1.

En otra forma de realización, los péptidos son capaces de unirse a DLL3 con un valor EC_{50} de alrededor de 1×10^{-8} M a alrededor de 1×10^{-12} M. En otra forma de realización, los péptidos pueden unirse a DLL3 con un valor EC_{50} de alrededor de 1×10^{-8} M a alrededor de 1×10^{-10} M.

En algunas formas de realización, el valor EC_{50} se determina mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés). En algunas formas de realización, se usa una concentración de proteína DLL3 de alrededor de $1 \mu\text{g/mL}$ a alrededor de $5 \mu\text{g/mL}$ en el ELISA.

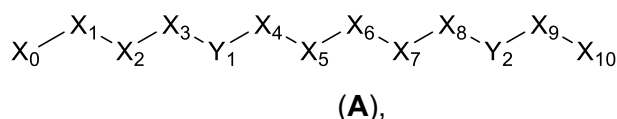
En algunas formas de realización, los péptidos comprenden una secuencia de aminoácidos de WTACANAKDCWP, o un derivado de la misma que comprende uno o más aminoácidos no naturales. En otra forma de realización, los aminoácidos W1, A3, A7 y W11 se unen a DLL3. En otra forma de realización más, el péptido es cíclico. En aún otra forma de realización, el péptido es no cíclico. En una forma de realización, el péptido es cualquiera de las fórmulas o especies descritas en el presente documento.

Péptidos cíclicos.

En algunas formas de realización, los péptidos de la presente descripción pueden comprender péptidos cíclicos que poseen uno o más restos puente (por ejemplo, estructura cíclica, grapa, puente, etc.). La unión/engrapado de péptidos es una técnica de macrociclización en la que los péptidos se modifican covalentemente mediante la formación de una unión química (p. ej., grapa, resto puente, etc.) entre las cadenas laterales de dos aminoácidos. Más específicamente, los péptidos se vuelven macrocíclicos mediante la

formación de enlaces covalentes entre átomos presentes en el péptido lineal y átomos de un resto puente. El engrapado/puente se puede utilizar para restringir los péptidos a conformaciones bioactivas preferidas (de modo de reducir la flexibilidad conformacional y los grados de libertad rotacional), para mejorar así la afinidad por dianas de receptores específicos y la farmacocinética general. Los residuos que se unen generalmente se encuentran en la misma cara de la hélice peptídica y están separados por una, dos o tres vueltas de hélice (p. ej., un primer aminoácido en la posición (z) se une a un segundo aminoácido en la posición z+4, z+7 o z+11). En algunas formas de realización, los restos puente pueden comprender uno o más enlaces químicos entre dos aminoácidos adyacentes o no adyacentes, aminoácidos no naturales, residuos no aminoácidos o combinaciones de estos. En algunas formas de realización, dichos enlaces químicos pueden ser entre uno o más grupos funcionales en aminoácidos adyacentes o no adyacentes, aminoácidos no naturales, residuos no aminoácidos o combinaciones de estos.

Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona en el presente documento un péptido cíclico que comprende la secuencia de aminoácidos de Fórmula A:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
donde:

X₀ es cualquier aminoácido natural o no natural o X₀ está ausente;

X₁ se selecciona de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, 5OMe-Trp, 7OMe-Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp;

X₂ y X₃ son cada uno de manera independiente cualquier aminoácido natural o no natural;

Y₁ es Cys;

X₄, X₅, X₆, X₇, y X₈ son cada uno de manera independiente cualquier aminoácido natural o no natural;

Y₂ es Cys;

X₉ se selecciona de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, 5OMe-Trp, 7OMe-Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp;

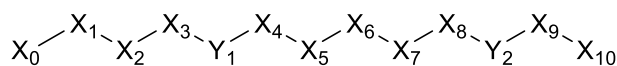
X₁₀ se selecciona de Pro, alfa-Me-Pro, trans4Fluoro-Pro, cis4Fluoro-Pro, trans4OH-Pro, cis4OH-Pro, 5,5-diMe-Pro, trans4NH₂-Pro, y cis4NH₂-Pro;

donde el péptido cíclico es ciclado a través de un enlazador entre Y₁ e Y₂; y

donde el péptido cíclico se une a DLL3.

En algunas formas de realización, los péptidos cíclicos proporcionados en el presente documento son péptidos cíclicos de Fórmula A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus solvatos.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un péptido cíclico que comprende la secuencia de aminoácidos de Fórmula B:



(B),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

donde:

X₀ es cualquier aminoácido natural o no natural o X₀ está ausente;

X₁ se selecciona de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, 5OMe-Trp, 7OMe-Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp;

X₂ y X₃ son cada uno de manera independiente cualquier aminoácido natural o no natural;

Y₁ es Cys;

X₄, X₅, X₆, X₇, y X₈ son cada uno de manera independiente cualquier aminoácido natural o no natural;

Y₂ es Cys;

X₉ se selecciona de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, 5OMe-Trp, 7OMe-Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp;

X₁₀ se selecciona de Pro, alfa-Me-Pro, trans4Fluoro-Pro, cis4Fluoro-Pro, trans4OH-Pro, cis4OH-Pro, 5,5-diMe-Pro, trans4NH₂-Pro, y cis4NH₂-Pro;

donde el péptido cíclico es ciclado a través de un enlazador entre Y₁ e Y₂,

donde por lo menos uno de X₄, X₅, X₆, X₇, o X₈ está sustituido con un quelante,

donde el quelante está opcionalmente unido al péptido cíclico a través de un grupo de unión; y

donde el péptido cíclico se une a DLL3.

En algunas formas de realización, los péptidos cíclicos proporcionados en el presente documento son péptidos cíclicos de Fórmula B, o una de sus sales

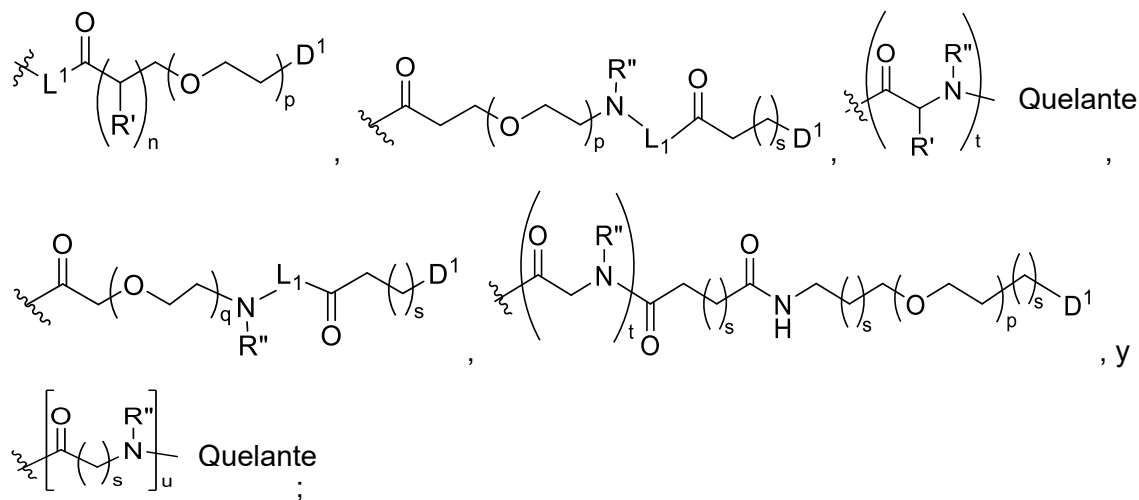
farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus solvatos.

En una forma de realización de los aspectos anteriores, por lo menos uno de X₄, X₅, o X₇ está sustituido con un quelante y un grupo de unión opcional.

En otra forma de realización de los aspectos anteriores, X₂ es Thr, y X₈ es Asp.

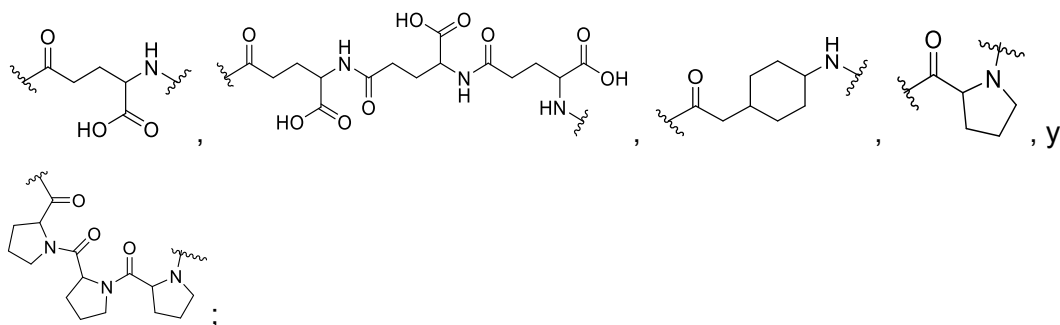
Aún en otra forma de realización de los aspectos anteriores, el extremo N-terminal y/o el extremo C-terminal del péptido cíclico en la construcción está bloqueado. Aún en otra

forma de realización, el extremo N-terminal del péptido cíclico está bloqueado con P¹, donde P¹ se selecciona de H, -L¹-Quelante,



D¹ se selecciona de H, CH₃, C(O)OH, y -NR''-Quelante;

L¹ está ausente o se selecciona de



cada n, q, y u son de manera independiente un número entero de 0 a 16;

p es un número entero de 0 a 24;

cada s es de manera independiente un número entero de 0 a 16;

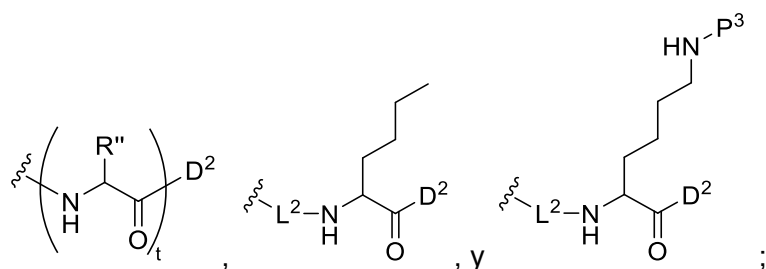
t es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

cada R' es de manera independiente seleccionado de H, C(O)OH, (CH₂)OH, y

NHAc; y

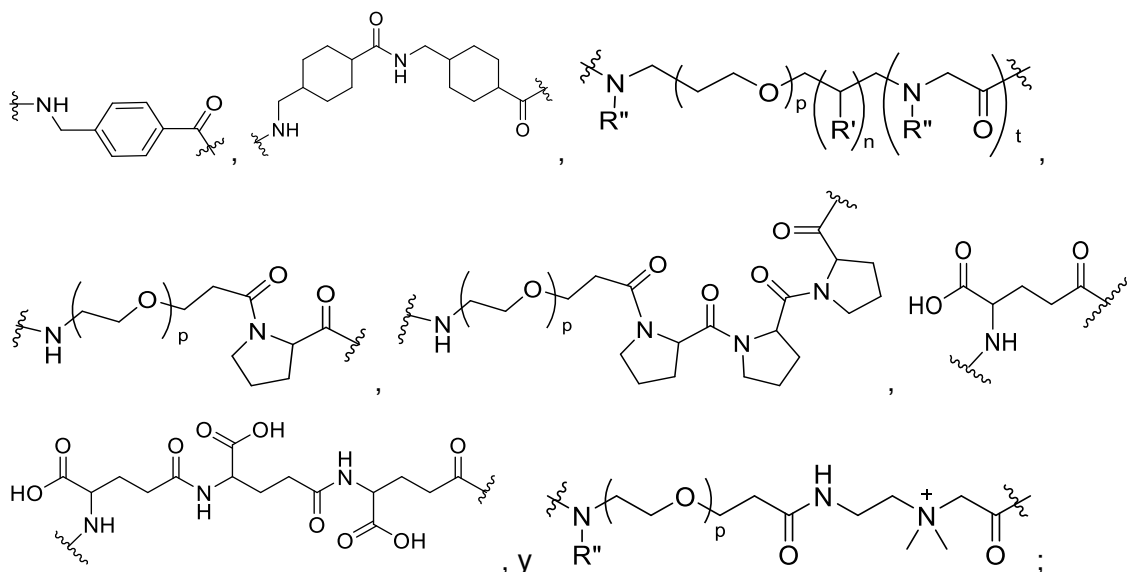
cada R'' es de manera independiente seleccionado de H y CH₃.

En una forma de realización de los aspectos anteriores, el extremo C-terminal del péptido cíclico está bloqueado con P², donde P² se selecciona de NH₂, OH, CH₂OH, -L²-Quelante,



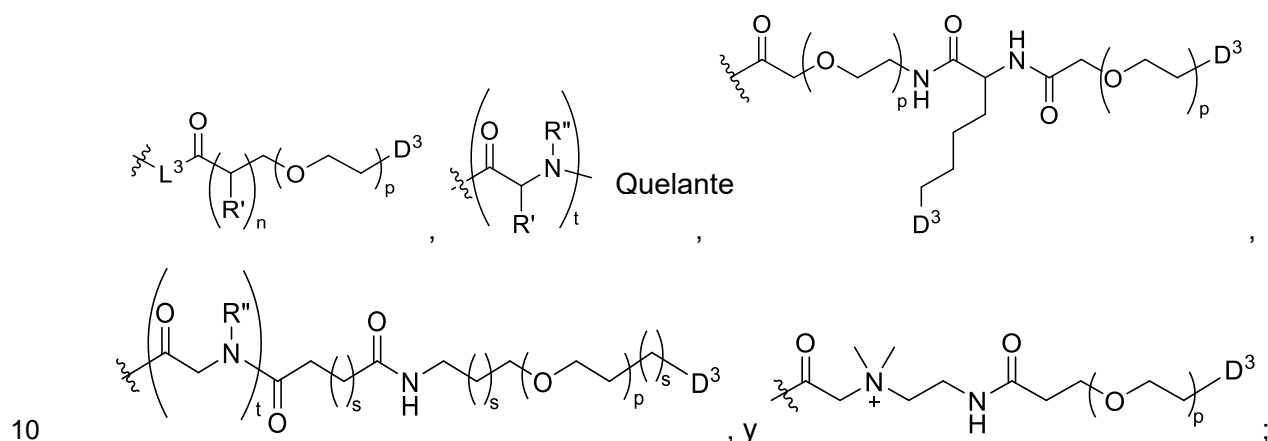
D² es OH o NH₂;

L² está ausente o se selecciona de:

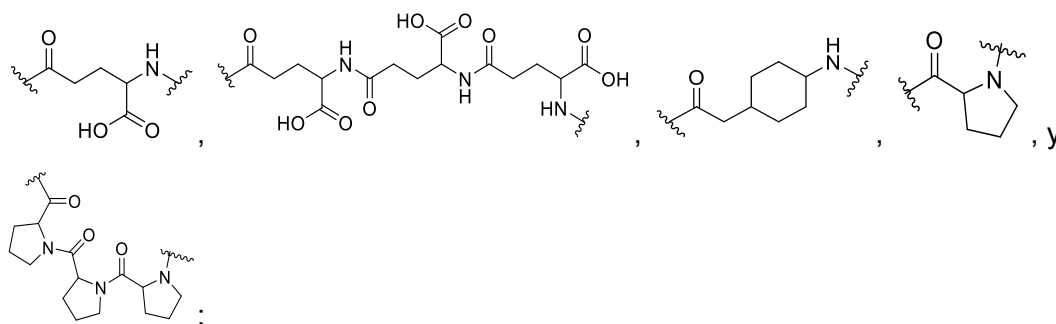


donde el grupo amino de L² se conecta al grupo carbonilo de P^{2'} o Quelante para formar un enlace de amida;

P³ se selecciona de H, Ac, –L³–Quelante,

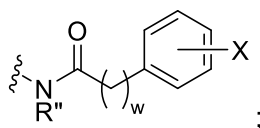


L³ está ausente o de manera independiente se selecciona de



donde el grupo carbonilo de L³ se conecta a un grupo amina de P^{2'} para formar un enlace de amida;

D³ es de manera independiente seleccionado de CH₃, C(O)OH, –NR''–Quelante, y



X es halógeno;

cada n es de manera independiente un número entero de 0 a 16;

cada p es de manera independiente un número entero de 0 a 24;

5 cada s es de manera independiente un número entero de 0 a 16;

cada t es de manera independiente 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

cada R' es de manera independiente seleccionado de H, C(O)OH, (CH₂)OH, y NHAc; y

cada R'' es de manera independiente seleccionado de H y CH₃.

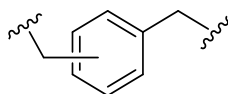
10 En otra forma de realización de los aspectos anteriores, X₀ está ausente o X₀ se selecciona de Gly, Met, D-Ala, Ala, Nle, y Nva. Aún en otra forma de realización, X₀ está sustituido con un grupo N-terminal que se selecciona de P¹. Aún en otra forma de realización, X₀ está ausente.

En una forma de realización de los aspectos anteriores, X₁ se selecciona de Trp o 7Me-Trp. En otra forma de realización, X₁ es Trp. Si X₀ está ausente, entonces X₁ puede estar sustituido con un grupo N-terminal que se selecciona de P¹.

En una forma de realización de los aspectos anteriores, X₂ se selecciona de Thr, D-Ala, Ala, alfa-Me-Thr, Lys, y NMe-Thr. En otra forma de realización, X₂ se selecciona del grupo que consiste en Thr, alfa-Me-Thr, y NMe-Thr. Aún en otra forma de realización, X₂ es Thr.

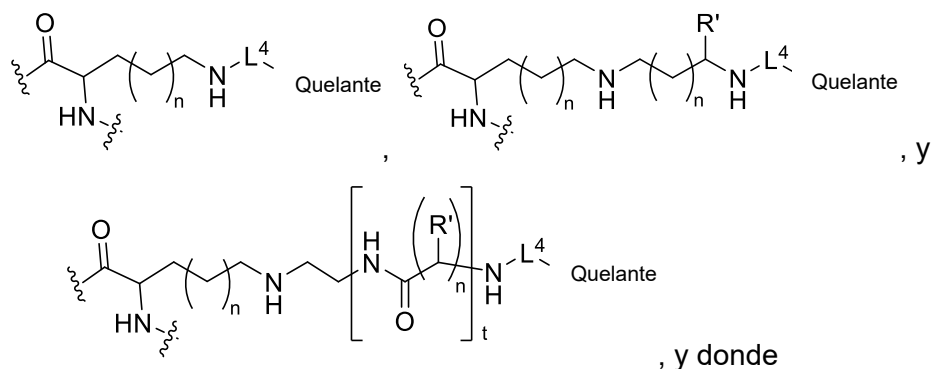
Aún en otra forma de realización de los aspectos anteriores, X₃ se selecciona de Ile, Env, CHA, CBA, Nle, Tbg, THPG, Chg, 2NaI, 1NaI, 2CF₃-Phe, 2PhEt-Ala, D-Ala, Ala, Leu, t-Bu-Ala, NMe-Nle, α-ter-amilGly, Alo-Ile, Lys(C12), Lys(C14), Lys(C16), alfa-Me-Ile, y NMe-tBuAla. En una forma de realización, X₃ se selecciona del grupo que consiste en Ile, 25 Alo-Ile, alfa-Me-Ile, y NMe-tBuAla. En otra forma de realización, X₃ se selecciona del grupo que consiste en D-Ala, Ala, t-Bu-Ala, y NMe-tBuAla. Aún en otra forma de realización, X₃ es Ile o NMe-tBuAla. Aún en otra forma de realización, X₃ es Ile. En una forma de realización, X₃ es NMe-tBuAla.

En otra forma de realización de los aspectos anteriores, el enlazador entre Y₁ e Y₂ se selecciona de un enlace, C₁₋₆ alquileo, y

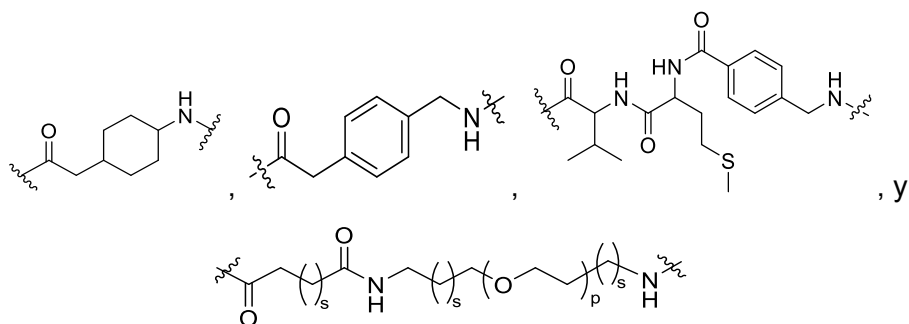


Aún en otra forma de realización de los aspectos anteriores, X₄ se selecciona de Asn, D-Ala, Ala, DAB-4-NHCOC₅H₁₁, DAB-4-NHCOC₇H₁₅, Asp, Ser, 3-(4-

piperidinil)–Ala, 3–(1–morfolinil)–Ala, 3Pya, 4Pya, Glu, y NMe–Asn. X₄ puede estar sustituido con un quelante, donde el quelante está opcionalmente unido al péptido cíclico a través de un grupo de unión. En una forma de realización, X₄ se selecciona de:



L⁴ está ausente o se selecciona de:



En otra forma de realización, X₄ es Lys(DOTA) o Pip(GAE–DOTA)Ala. Aún en otra forma de realización, X₄ es Lys(DOTA).

Aún en otra forma de realización de los aspectos anteriores, X₄ se selecciona de Asn, 3–(4–piperidinil)–Ala, y Pip(CH₂CO₂H)Ala. En una forma de realización, X₄ es 3–(4–piperidinil)–Ala o Pip(CH₂CO₂H)Ala. En otra forma de realización, X₄ es Pip(CH₂CO₂X)Ala, donde X es un catión farmacéuticamente aceptable (p. ej., para formar una sal farmacéuticamente aceptable).

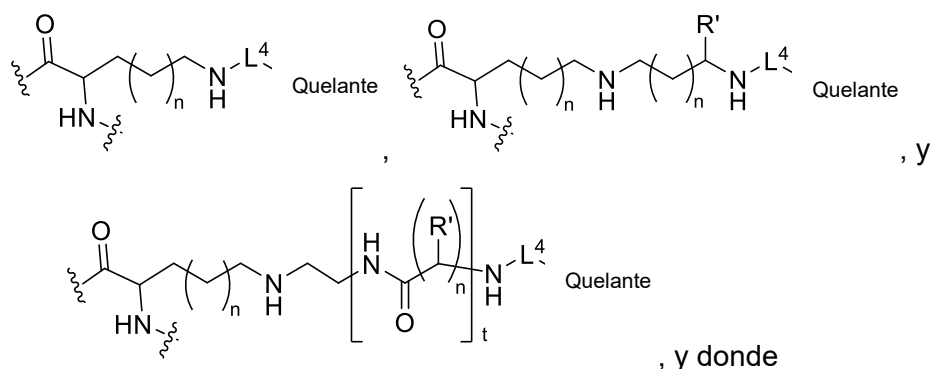
En otra forma de realización de los aspectos anteriores, X₅ se selecciona de Asn, Ala, D–Ala, Trp, Asp, Lys, 3Pya, 4Pya, 3–(4–piperidinil)–Ala, 3–(1–morfolinil)–Ala, Glu, NMe–Asn, y Ser. X₅ puede estar sustituido con un quelante, donde el quelante está opcionalmente unido al péptido cíclico a través de un grupo de unión. En una forma de realización, X₅ es Lys(DOTA).

En otra forma de realización de los aspectos anteriores, X₅ es Asn o NMe–Asn. Aún en otra forma de realización, X₅ es Asn. Aún en otra forma de realización, X₅ es NMe–Asn.

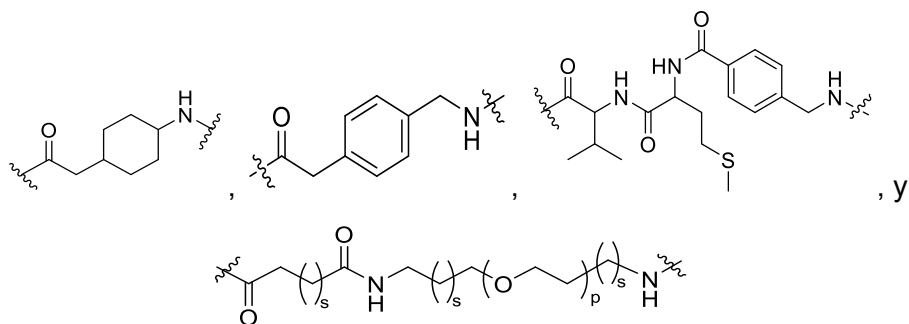
En una forma de realización de los aspectos anteriores, X₆ se selecciona de Trp, 4CF₃–Phe, 1Me–Trp, 7Aza–Trp, BIP, 2NaI, 1NaI, aMe–Trp, D–Ala, Ala, 4F–Phe, 5F–Trp, 5OMe–Trp, Asn, 5OH–Trp, 7Me–Trp, 7MeO–Trp, 7Cl–Trp, y NMe–Trp. En otra forma de realización, X₆ se selecciona del grupo que consiste en Trp, 1Me–Trp, 7Aza–Trp, 2NaI,

1Nal, alfa-Me-Trp, 5F-Trp, 5MeO-Trp, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, 7Cl-Trp, y NMe-Trp. Aún en otra forma de realización de los aspectos anteriores, X₆ se selecciona de Trp, 2Nal, y 1Nal. Aún en otra forma de realización, X₆ es Trp. En una forma de realización, X₆ es 2Nal.

- 5 En otra forma de realización de los aspectos anteriores, X₇ se selecciona de 3Py, 4Py, Lys(Me)₃, His, Ala, D-Ala, Gln, Lys, Glu, Arg, Orn, NMe-His, y Ser. Aún en otra forma de realización, X₇ es His o Lys. Aún en otra forma de realización, X₇ es His. En una forma de realización, X₇ es Lys. En otra forma de realización, X₇ está sustituido con un quelante, donde el quelante está opcionalmente unido al péptido cíclico a través de un
- 10 grupo de unión. En una forma de realización, X₇ se selecciona de:

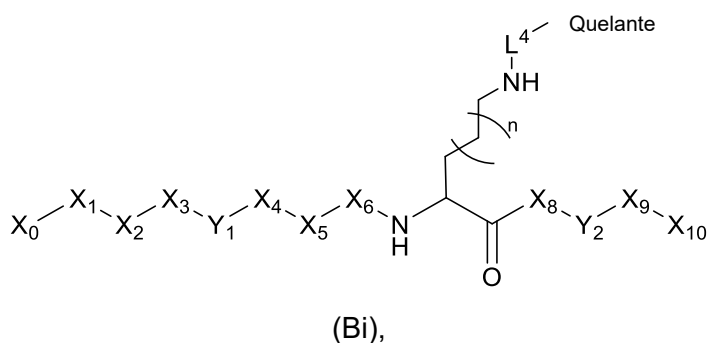


L⁴ está ausente o se selecciona de:



15

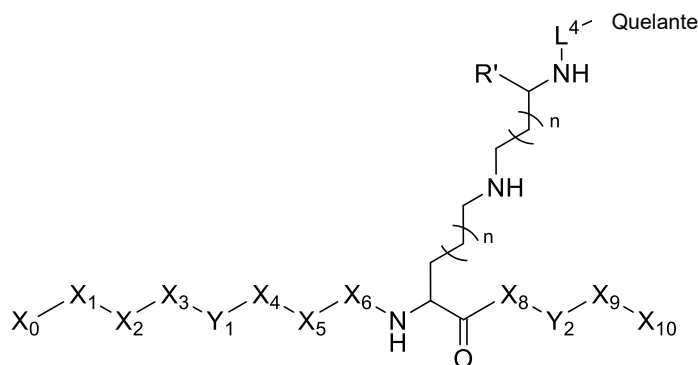
En otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula B es un péptido cíclico de Fórmula Bi que comprende la secuencia de aminoácidos:



20

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.
En una forma de realización del péptido cíclico de Fórmula Bi, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, n es 2. En otra forma de realización del péptido cíclico de Fórmula Bi, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, L⁴ está ausente.

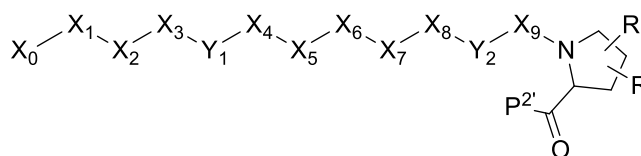
- 5 En una forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula B es un péptido cíclico de Fórmula Bii que comprende la secuencia de aminoácidos:



(Bii),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

- 10 En una forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula B es un péptido cíclico de Fórmula Biii:



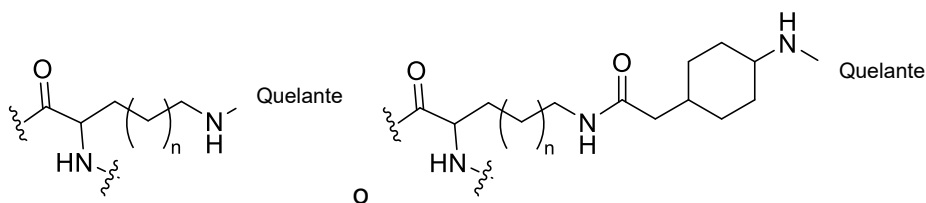
(Biii),

donde R es de manera independiente seleccionado de H, CH₃, OH, halógeno,

- 15 C(O)OH, y N(R'')₂.

En algunas formas de realización, los péptidos cíclicos proporcionados en el presente documento son péptidos cíclicos de Fórmula Biii, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus solvatos.

En otra forma de realización, X₇ es



20

donde n es un número entero de 0 a 6.

En otra forma de realización, X₇ es Lys, donde Lys está sustituido con un quelante. Aún en otra forma de realización, X₇ es Lys, donde Lys está sustituido con un quelante, y donde el quelante es DOTA (es decir, para formar Lys(DOTA)).

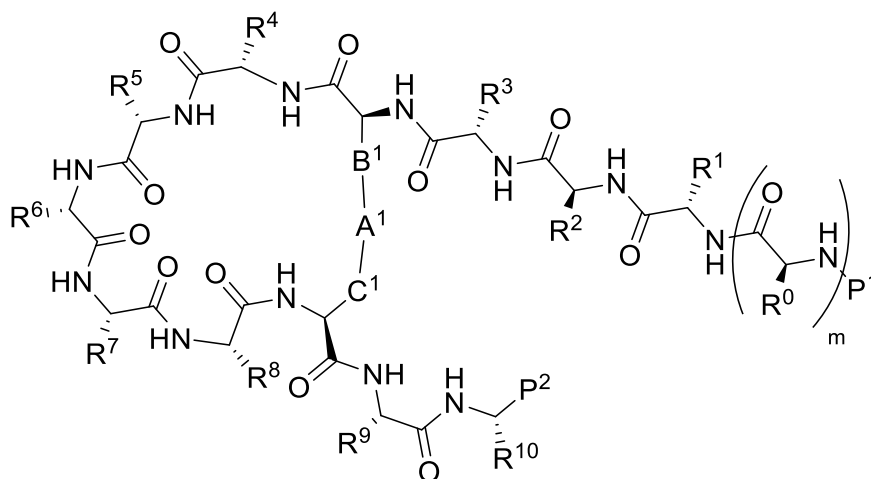
Aún en otra forma de realización de los aspectos anteriores, X₈ se selecciona de Asp, Asn, NMe–Asp, y alfa–Me–Asp. En una forma de realización, X₈ es Asp.

En otra forma de realización de los aspectos anteriores, X₉ es Trp.

Aún en otra forma de realización de los aspectos anteriores, X₁₀ es Pro.

5 Aún en otra forma de realización, el Quelante se selecciona de un quelante en la Tabla D. En una forma de realización, el Quelante es DOTA.

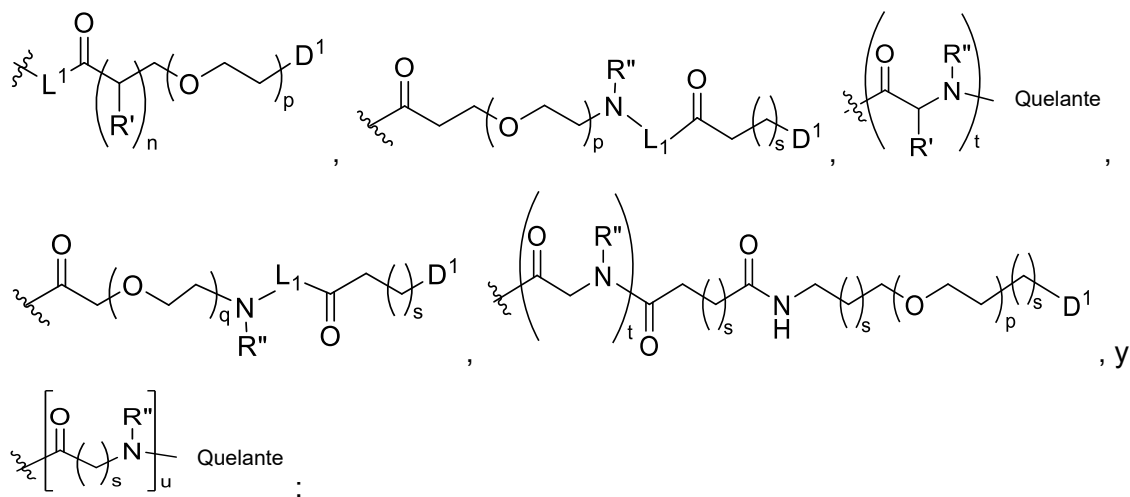
En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un péptido cíclico de Fórmula I:



10 (I),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

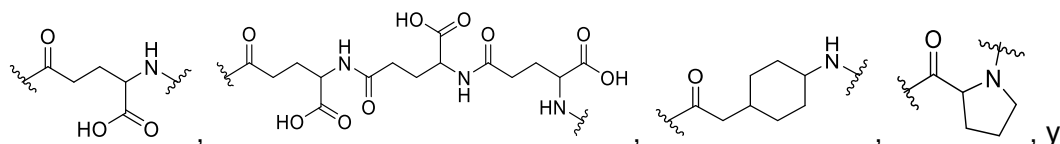
P¹ se selecciona de: H, –L¹–Quelante,

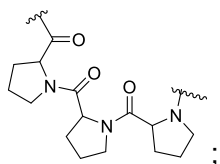


15

D¹ se selecciona de H, CH₃, C(O)OH, y –NR''–Quelante;

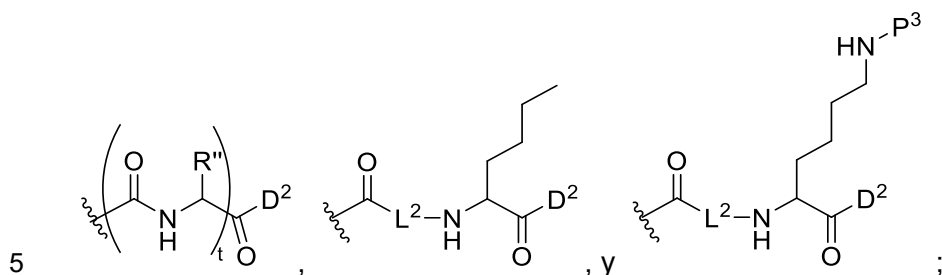
L¹ está ausente o se selecciona de





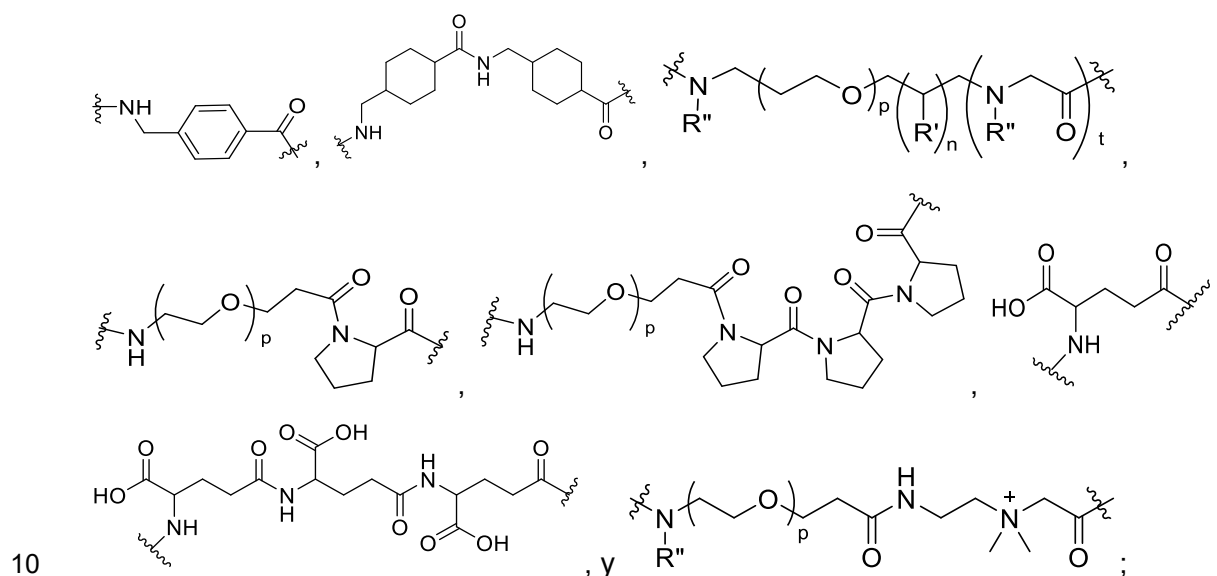
donde el grupo amino de L¹ se conecta al grupo carbonilo de P¹ o el Quelante para formar un enlace de amida;

P² se selecciona de C(O)NH₂, C(O)OH, CH₂OH, -L²-Quelante,



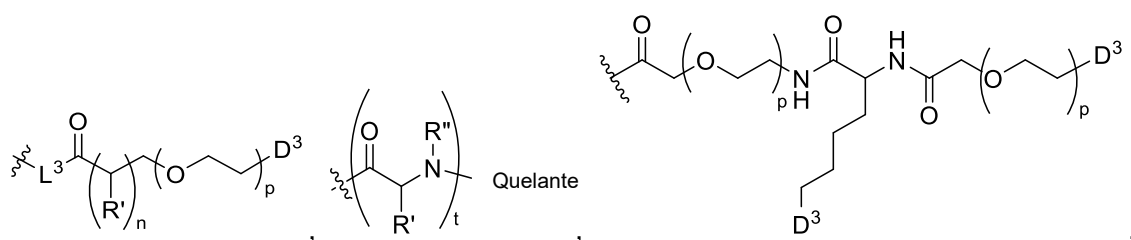
D² es OH o NH₂;

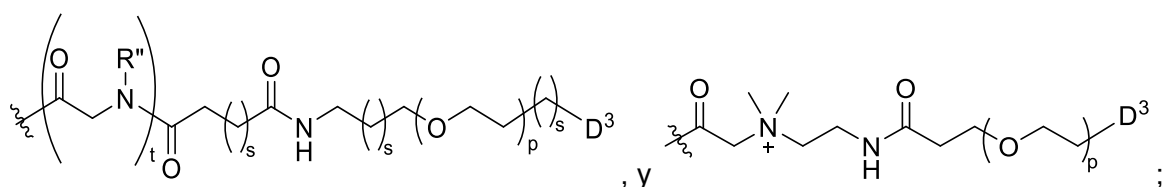
L² está ausente o se selecciona de:



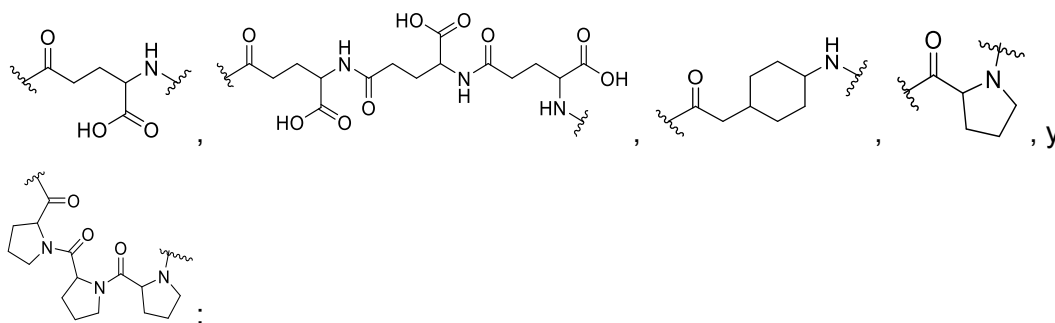
donde el grupo amino de L² se conecta al grupo carbonilo de P² o Quelante para formar un enlace de amida;

P³ se selecciona de H, Ac, -L³-Quelante,



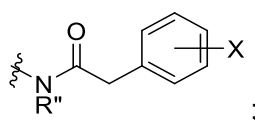


L³ está ausente o de manera independiente se selecciona de



- 5 donde el grupo carbonilo de L³ se conecta a un grupo amina de P² para formar un enlace de amida;

D³ es de manera independiente seleccionado de: CH₃, C(O)OH, -NR''-Quelante, y



X es halógeno;

- 10 R⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

R¹ es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

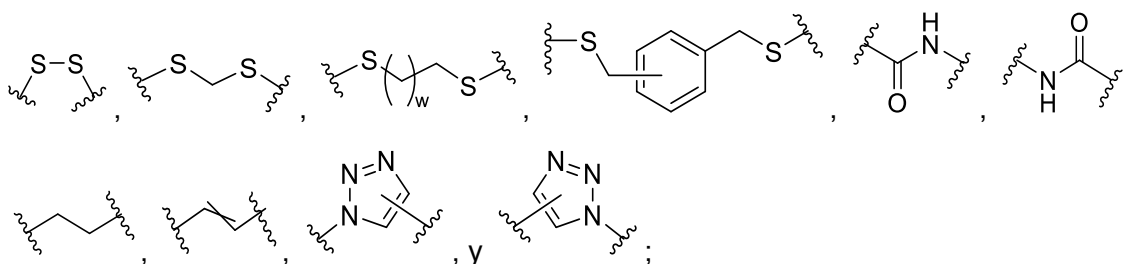
- 15 R² es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

R³ es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

B¹ es C₁₋₆ alquileo;

C¹ es C₁₋₆ alquileo;

- 20 A¹ se selecciona de:



donde w se selecciona de 1, 2, o 3;

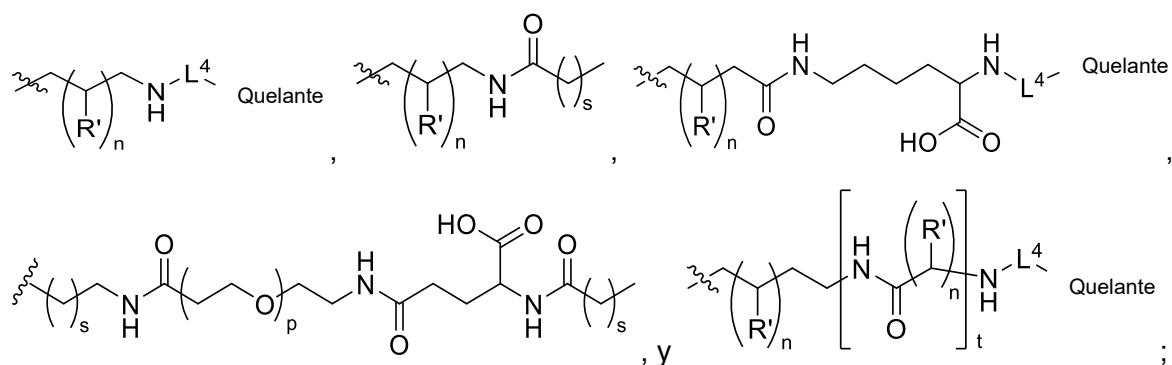
R^4 es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural, donde ambas están opcionalmente sustituidas con Quelante, $CH_2C(O)OH$, o $C(O)(CH_2CH_2O)_p(CH_2)_2N(CH_3)_3^+$, donde el Quelante está opcionalmente sustituido en la cadena lateral de aminoácido a través de un

R^5 es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural, donde ambas están opcionalmente sustituidas con Quelante, donde el Quelante está opcionalmente sustituido en la cadena lateral de aminoácido a través de un Enlazador;

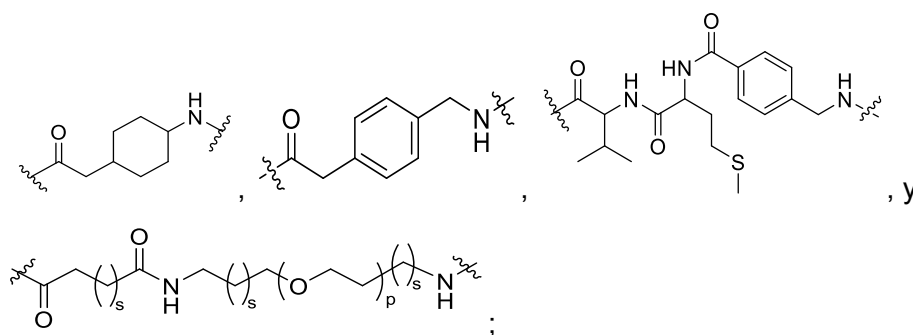
R^6 es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

R^7 se selecciona de:

- (i) una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural,
- (ii) una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural, o
- (iii) se selecciona del grupo que consiste en:



donde L^4 está ausente o de manera independiente se selecciona de:



donde el grupo carbonilo de L^4 se conecta a un grupo amina de R^7 para formar un enlace de amida;

R^8 es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

R^9 es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

R^{10} es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

m es 0 o 1;

cada n, q, y u son de manera independiente un número entero de 0 a 16;

5 cada p es de manera independiente un número entero de 0 a 24;

cada s es de manera independiente un número entero de 0 a 16;

cada t es de manera independiente 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

cada R' es de manera independiente seleccionado de H, $C(O)OH$, $(CH_2)OH$, y NHAc; y

10 cada R'' es de manera independiente seleccionado de H y CH_3 ;

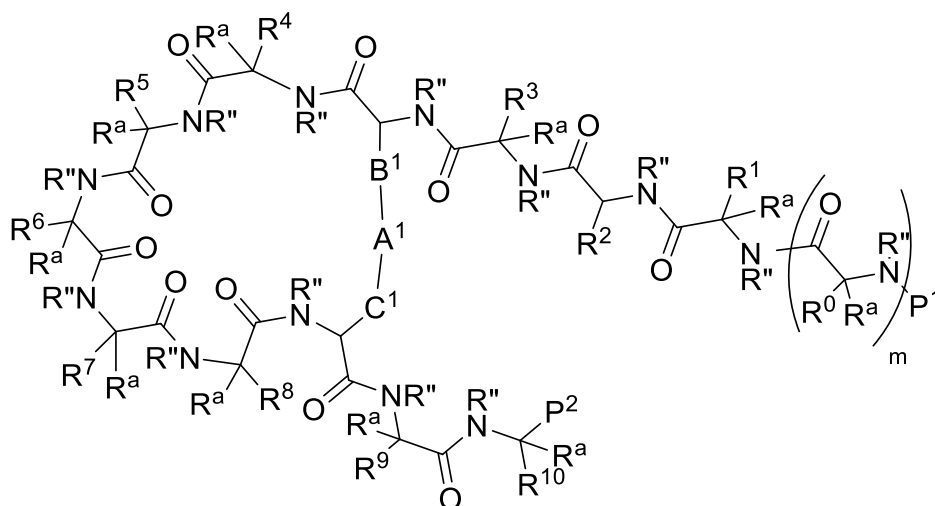
donde o bien el péptido cíclico no comprende un Quelante, o por lo menos uno de R^4 , R^5 , o R^7 está sustituido con un Quelante o grupo que contiene Quelante; y

cada átomo de nitrógeno y átomo de alfa-carbono en el espinazo del péptido está opcionalmente sustituido con metilo;

15 donde cuando un grupo variable R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , o R^{10} se define como la cadena lateral de aminoácido de un aminoácido cíclico, el correspondiente nitrógeno de aminoácido del espinazo del péptido de Fórmula I forma parte del grupo cíclico y

donde el péptido cíclico opcionalmente comprende un radionúclido.

20 En aún otro aspecto, se proporciona en el presente documento péptido cíclico que comprende la secuencia de aminoácidos de Fórmula I':



(I'),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

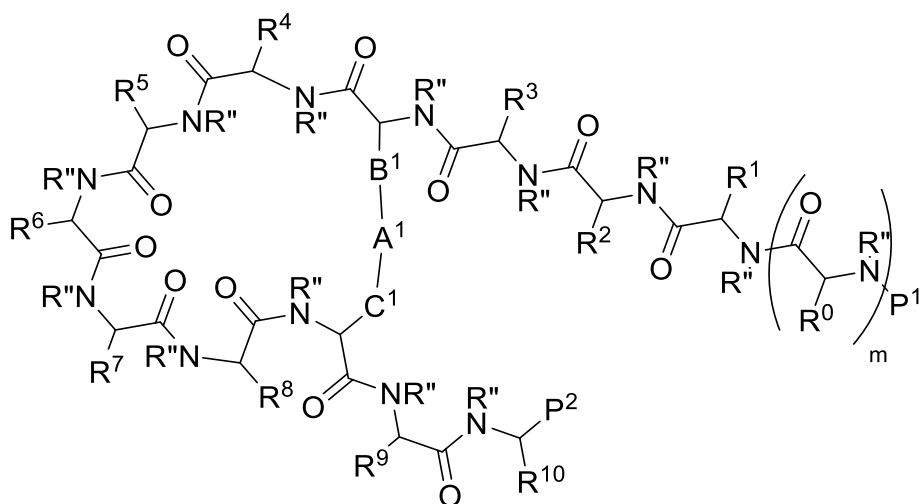
25 donde:

cada R^a es, de manera independiente para cada aparición, seleccionado de H y CH_3 ;

y

las variables restantes se definen en la Fórmula I.

En aún otro aspecto, se proporciona en el presente documento un péptido cíclico de Fórmula C:

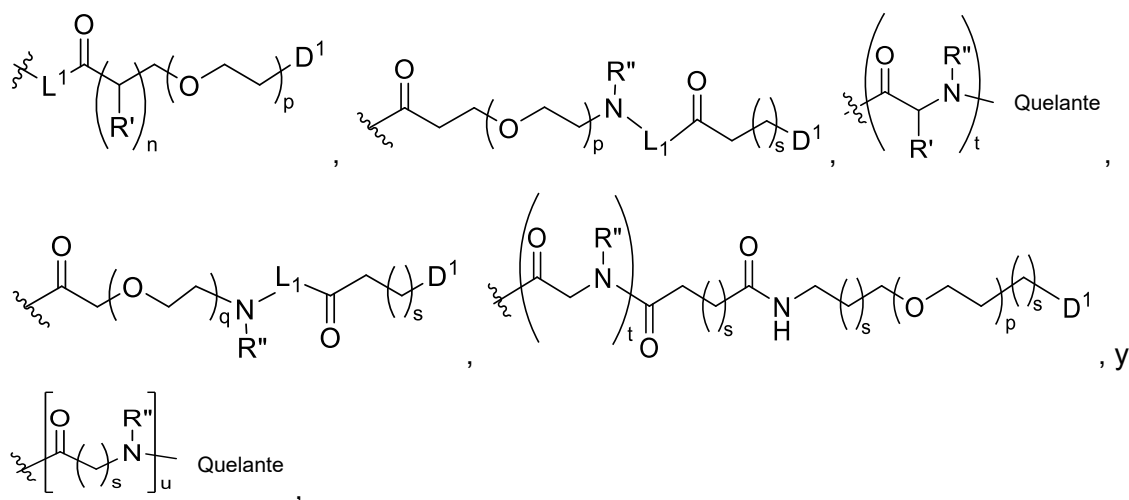


(C),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

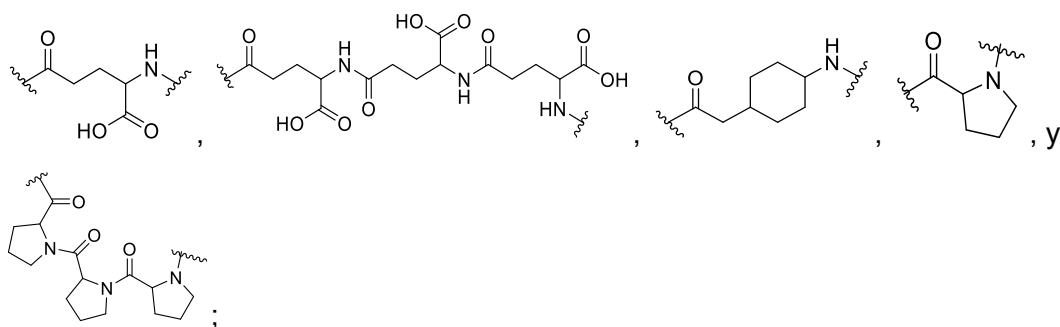
donde:

P¹ se selecciona de: H, -L¹-Quelante,



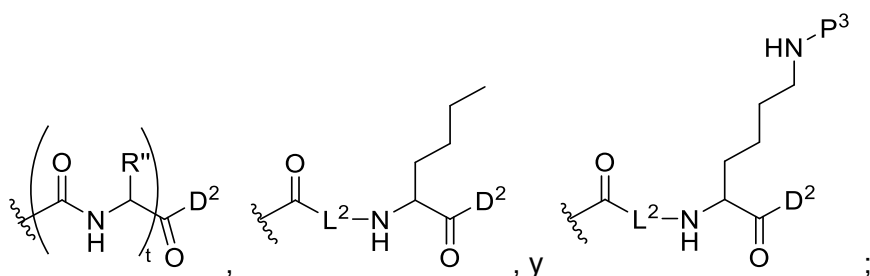
D¹ se selecciona de H, CH₃, C(O)OH, y -NR^{''}-Quelante;

L¹ está ausente o se selecciona de



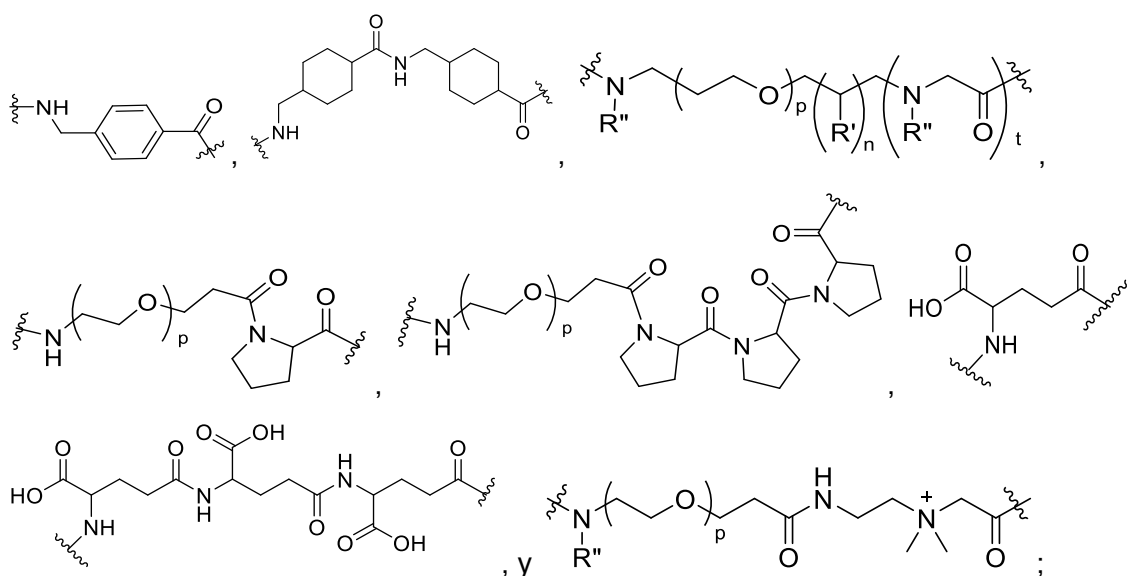
donde el grupo amino de L^1 se conecta al grupo carbonilo de P^1 o Quelante para formar un enlace de amida;

P^2 se selecciona de $C(O)NH_2$, $C(O)OH$, CH_2OH , $-L^2$ -Quelante,



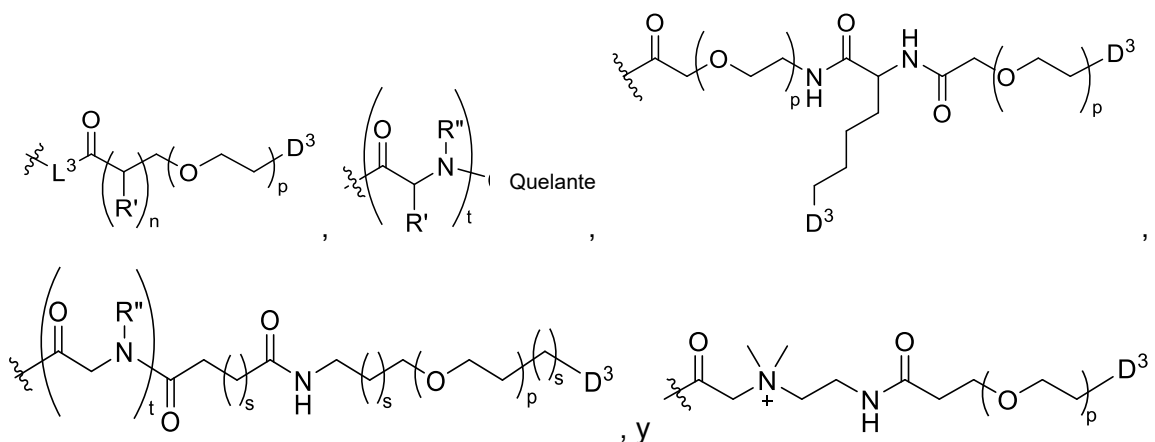
5 D^2 es OH o NH_2 ;

L^2 está ausente o se selecciona de:

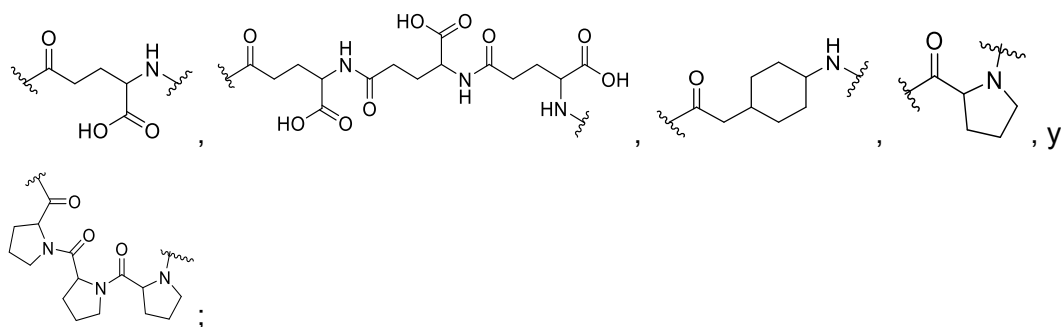


10 donde el grupo amino de L^2 se conecta al grupo carbonilo de P^2 o Quelante para formar un enlace de amida;

P^3 se selecciona de H, Ac, $-L^3$ -Quelante,

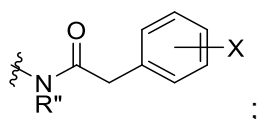


15 L^3 está ausente o de manera independiente se selecciona de



donde el grupo carbonilo de L³ se conecta a un grupo amina de P² para formar un enlace de amida;

5 D³ es de manera independiente seleccionado de: CH₃, C(O)OH, –NR''–Quelante, y



X es halógeno;

R⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

10 R¹ es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

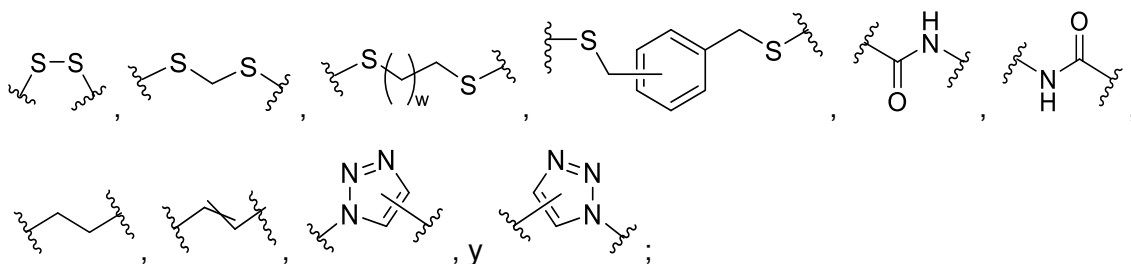
R² es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

15 R³ es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

B¹ es C₁₋₆ alquileo;

C¹ es C₁₋₆ alquileo;

A¹ se selecciona de:



20

donde w se selecciona de 1, 2, o 3;

R⁴ es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural, donde ambas están opcionalmente sustituidas con Quelante, CH₂C(O)OH, o C(O)(CH₂CH₂O)_p(CH₂)₂N(CH₃)₃⁺, donde el

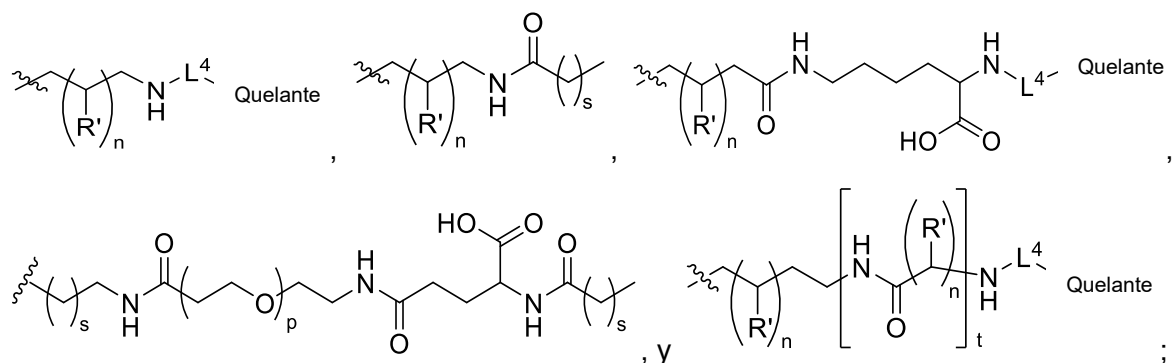
25 Quelante está opcionalmente sustituido en la cadena lateral de aminoácido a través de un Enlazador;

R⁵ es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural, donde ambas están opcionalmente sustituidas con Quelante, donde el Quelante está opcionalmente sustituido en la cadena lateral de aminoácido a través de un Enlazador;

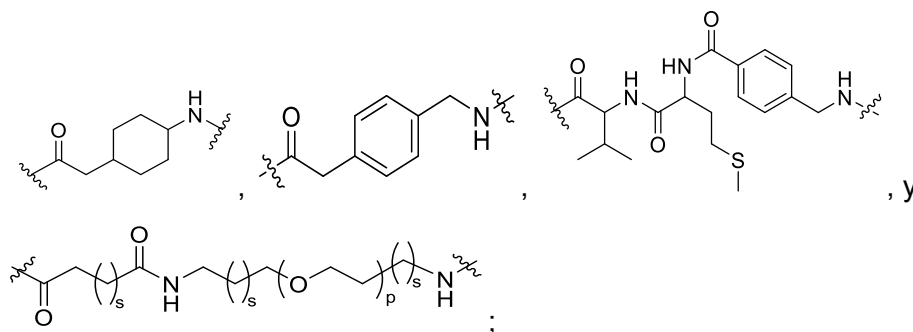
5 R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

R⁷ se selecciona de:

- (i) una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural,
 (ii) una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural, o
 10 (iii) se selecciona del grupo que consiste en:



donde L⁴ está ausente o de manera independiente se selecciona de:



15 donde el grupo carbonilo de L⁴ se conecta a un grupo amina de R⁷ para formar un enlace de amida;

R⁸ es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

20 R⁹ es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

R¹⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido natural o una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido no natural;

m es 0 o 1;

25 cada n, q, y u son de manera independiente un número entero de 0 a 16;

cada p es de manera independiente un número entero de 0 a 24;

cada s es de manera independiente un número entero de 0 a 16;

cada t es de manera independiente 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

cada R' es de manera independiente seleccionado de H, C(O)OH, (CH₂)OH, y NHAc; y

5 cada R'' es de manera independiente seleccionado de H y CH₃;

donde o bien el péptido cíclico no comprende un Quelante, o por lo menos uno de R⁴, R⁵, o R⁷ está sustituido con un Quelante o grupo que contiene Quelante; y

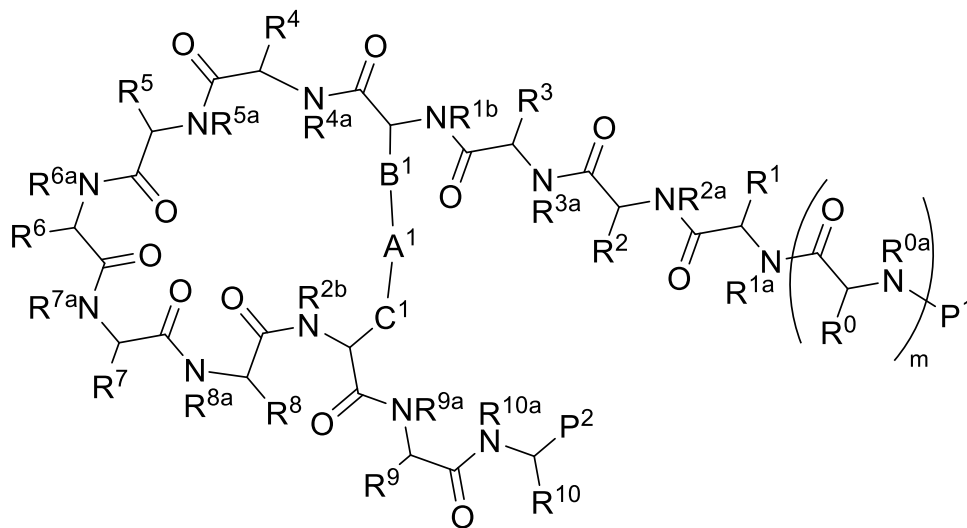
cada átomo de alfa-carbono en el espinazo del péptido está opcionalmente sustituido con metilo;

10 donde cuando un grupo variable R⁰, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, o R¹⁰ se define como la cadena lateral de aminoácido de un aminoácido cíclico, el correspondiente nitrógeno de aminoácido del espinazo del péptido de Fórmula C forma parte del grupo cíclico y

donde el péptido cíclico opcionalmente comprende un radionúclido.

15 En algunas formas de realización, los péptidos cíclicos proporcionados en el presente documento son péptidos cíclicos de Fórmula C, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus solvatos.

En una forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C es un péptido cíclico de Fórmula C':



(C'),

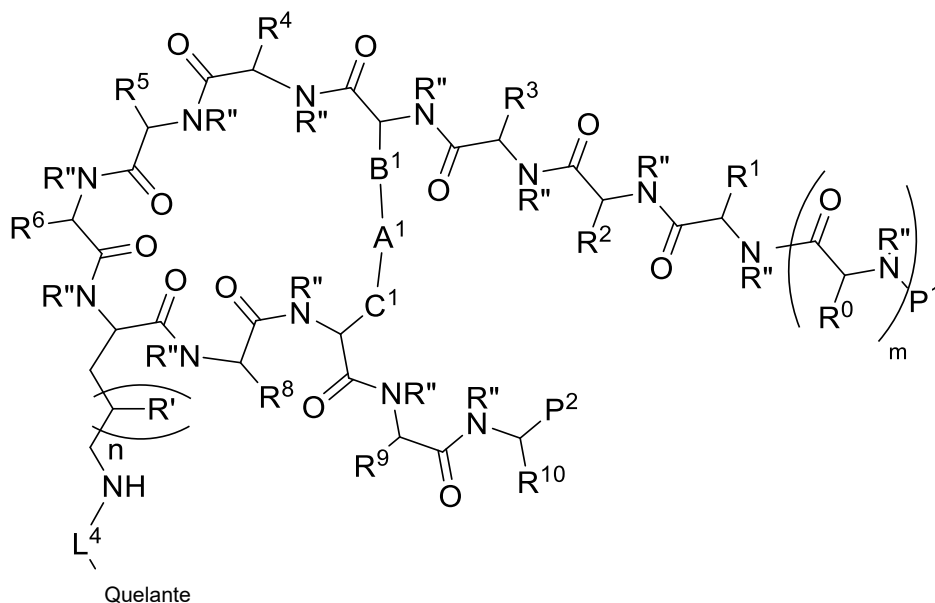
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

donde cada R^{0a}, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{1b}, o R^{2b} es, de manera independiente para cada aparición, seleccionado de H y CH₃. En una forma de

25 realización, 0, 1, 2, 3, o 4 de R^{0a}, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{1b}, o R^{2b}

son CH₃. En otra forma de realización de Fórmula C', R^{3a} es CH₃. Aún en otra forma de realización de Fórmula C', R^{5a} es CH₃.

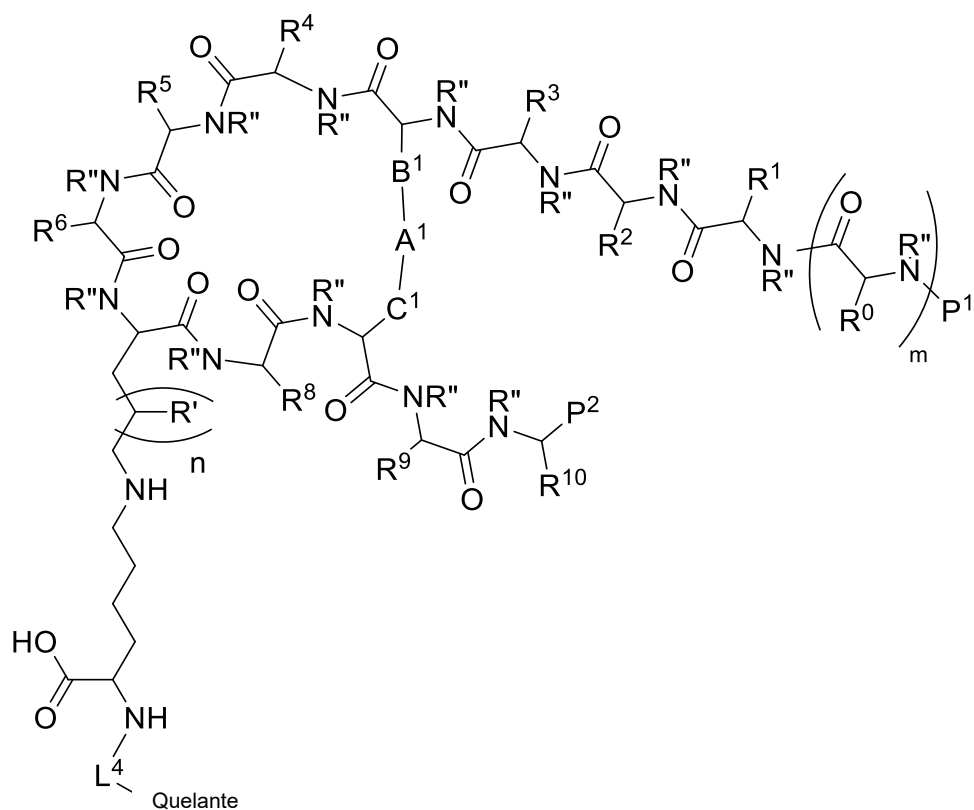
En una forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C es un péptido cíclico de Fórmula Ci:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización del péptido cíclico de Fórmula Ci, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, n es 2. En otra forma de realización del péptido cíclico de Fórmula Ci, o una de sus sales

10 farmacéuticamente aceptables, L⁴ está ausente.

En otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C es un péptido cíclico de Fórmula Cii:

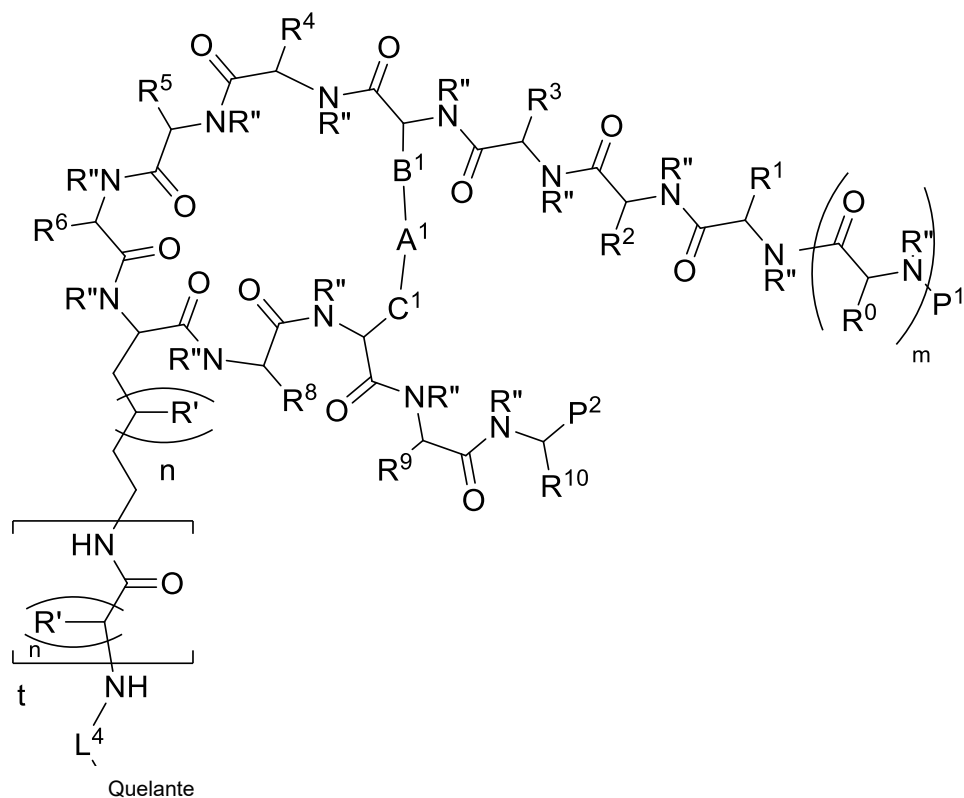


(Cii),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Aún en otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C es un péptido

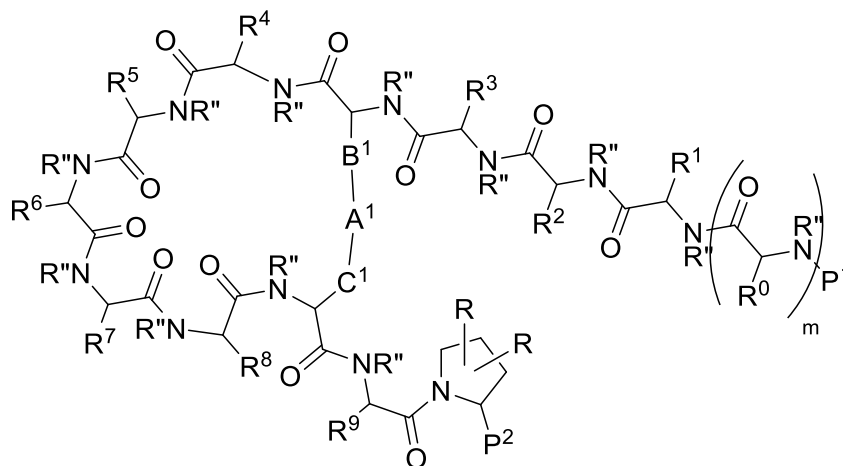
5 cíclico de Fórmula Ciii:



(Ciii),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C es un péptido cíclico de Fórmula Civ:



5

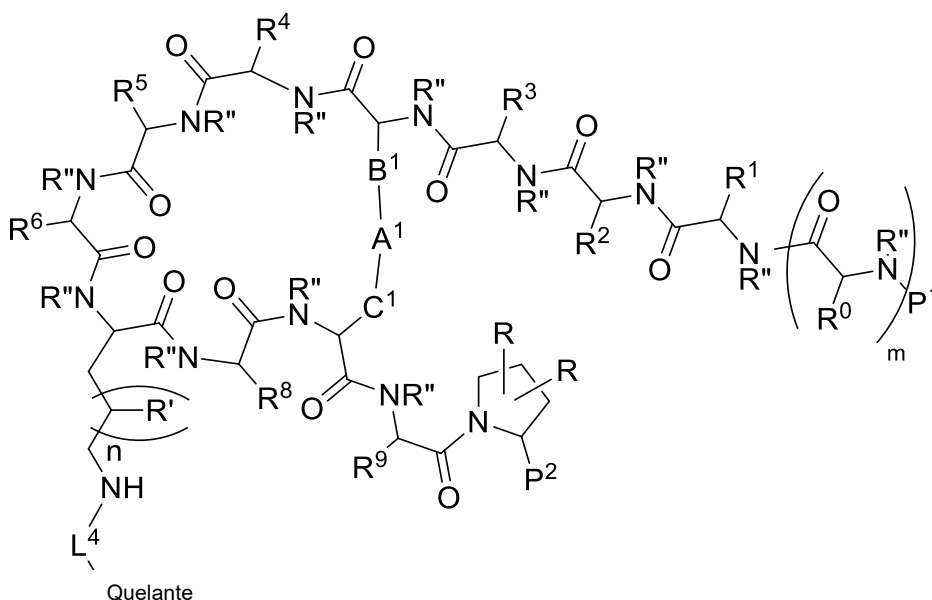
(Civ),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

donde cada R es, de manera independiente para cada aparición, seleccionado de H, CH₃, OH, halógeno, C(O)OH, y N(R'')₂.

10

En una forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C es un péptido cíclico de Fórmula Cv:



(v),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

15

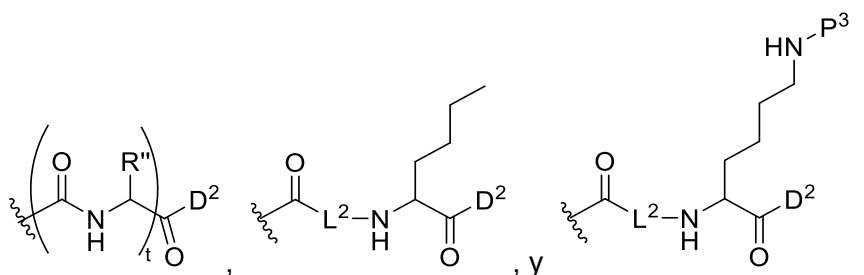
donde cada R es, de manera independiente para cada aparición, seleccionado de H, CH₃, OH, halógeno, C(O)OH, y N(R'')₂. En una forma de realización del péptido cíclico de

Fórmula Cv, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, n es 2. En otra forma de realización del péptido cíclico de Fórmula Cv, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, L⁴ está ausente.

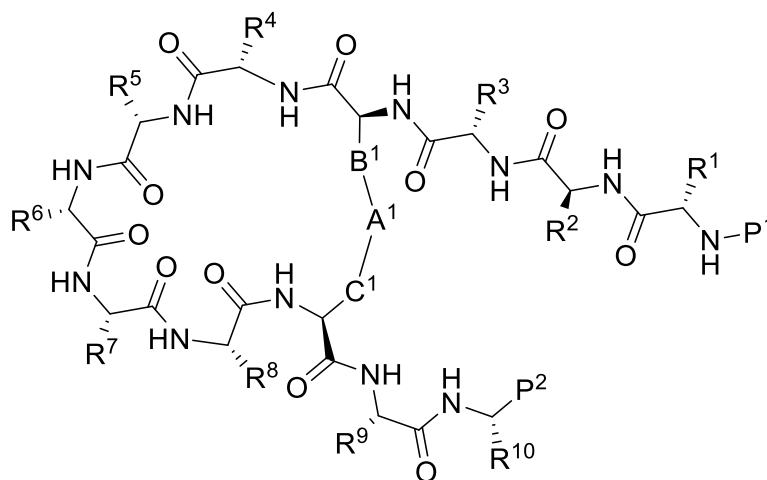
En algunas formas de realización, los péptidos cíclicos proporcionados en el presente documento son péptidos cíclicos de Fórmula Cv, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus solvatos.

En algunas formas de realización, los péptidos cíclicos proporcionados en el presente documento son péptidos cíclicos de Fórmula Civ, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus solvatos.

En una forma de realización, P² se selecciona de C(O)NH₂, C(O)OH, -L²-Quelante,



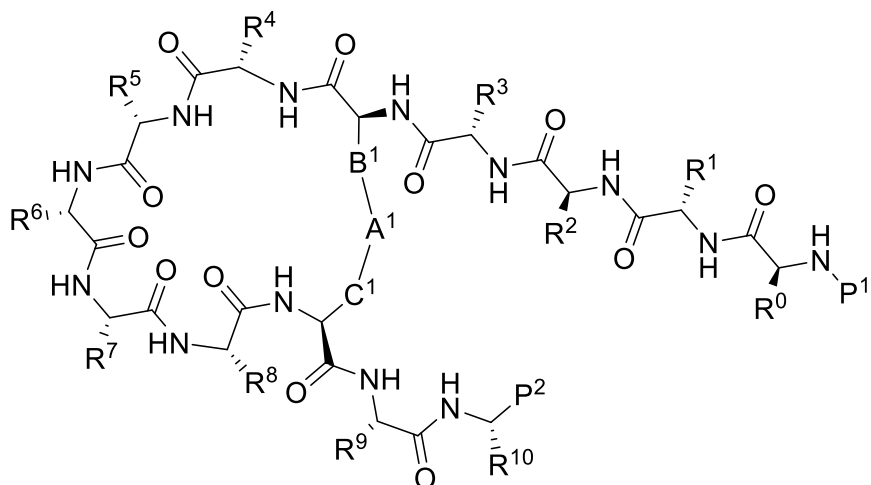
En una forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C es un péptido cíclico de Fórmula Ia:



(Ia),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C es un péptido cíclico de Fórmula Ib:

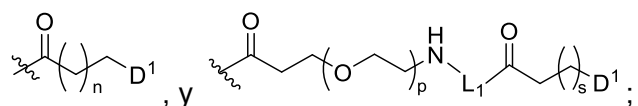


(Ib),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Aún en otra forma de realización,

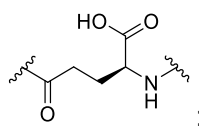
5 P¹ se selecciona de Ac,



donde:

D¹ es CH₃ o C(O)OH;

L¹ está ausente o



10

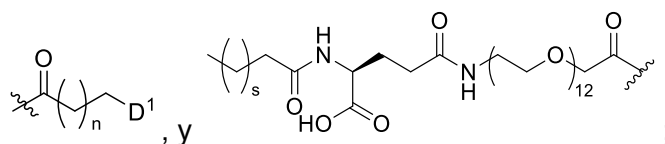
n y s son de manera independiente un número entero de 2 a 15; y

p es 8, 9, 10, 11, o 12.

Aún en otra forma de realización, P¹ es Ac o CH₃(OCH₂CH₂)₈₋₁₆C(O).

En una forma de realización,

15 P¹ se selecciona de H, Ac,



donde:

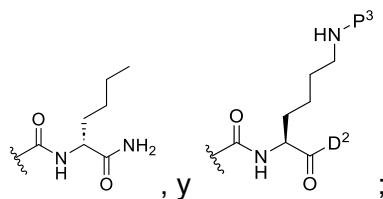
n y s son de manera independiente 9, 10, 11, 12, o 13; y

D¹ es CH₃ o C(O)OH.

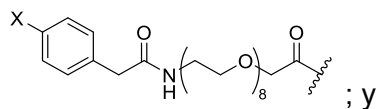
20

En otra forma de realización, P² es C(O)NH₂ o C(O)OH.

Aún en otra forma de realización, P² se selecciona de C(O)NH₂, C(O)OH,

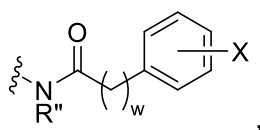


P³ es Ac o



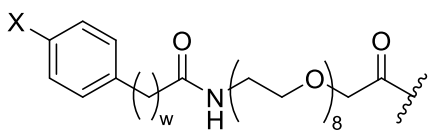
X es halo.

- 5 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un péptido cíclico de Fórmula C, donde D³ es

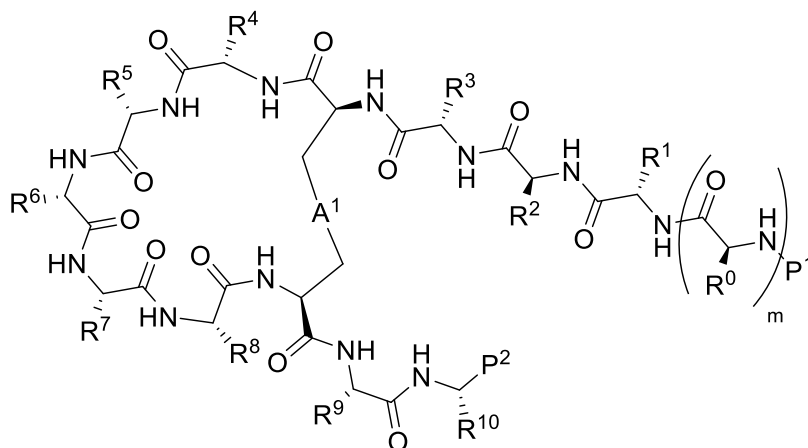


donde w se selecciona de 1, 2, o 3; y las otras variables son como se definen en este documento.

- 10 En una forma de realización, P³ es Ac o



Aún en otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C es un péptido cíclico de Fórmula II:

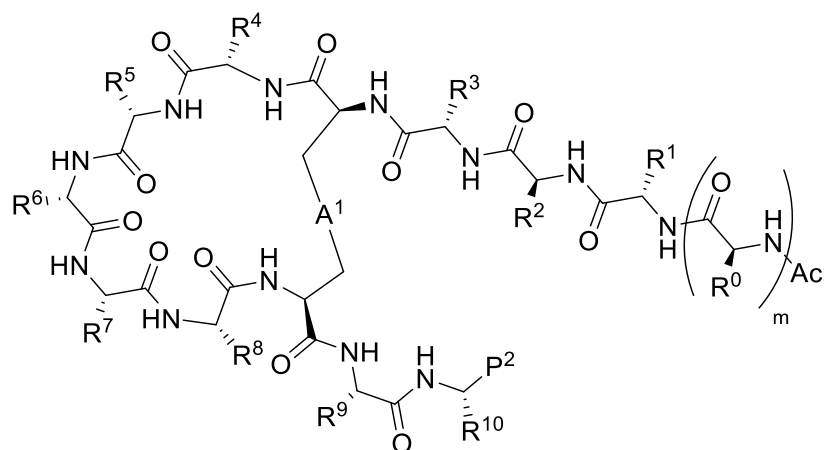


- 15 (II),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

donde P² es C(O)NH₂ o C(O)OH.

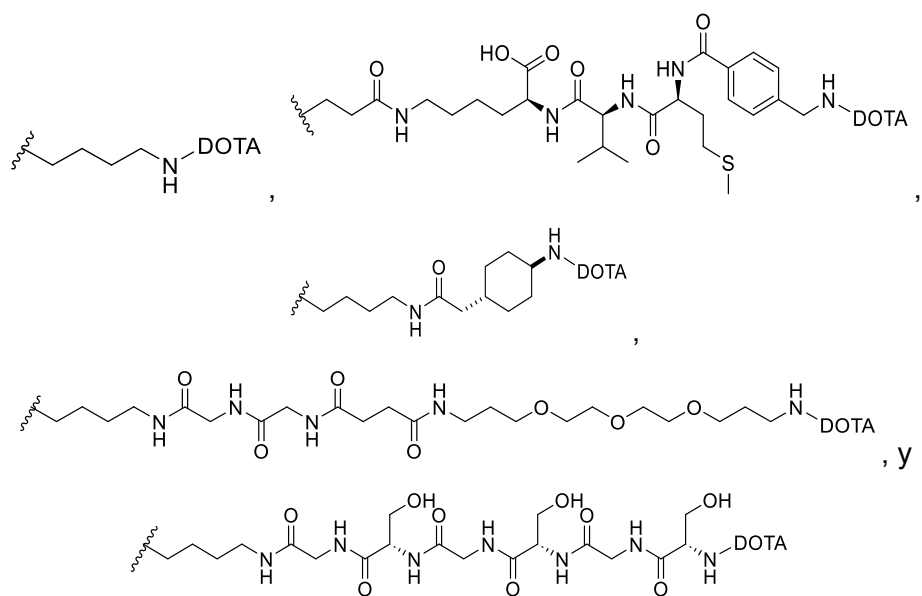
En una forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C es un péptido cíclico de Fórmula III:



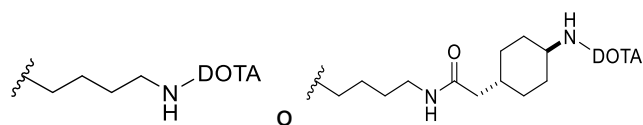
(III),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en



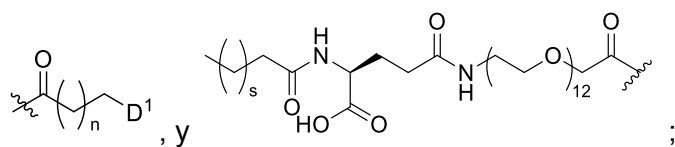
En otra forma de realización, R⁴ es



Aún en otra forma de realización,

m es 0;

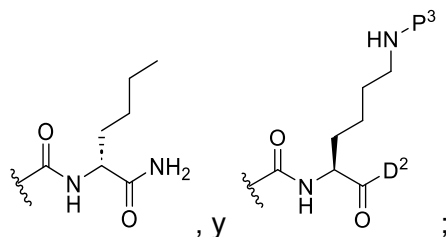
P¹ se selecciona de H, Ac,



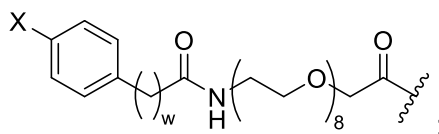
n es un número entero de 0 a 6;

s es 9, 10, 11, 12, o 13;

P² se selecciona de C(O)NH₂, C(O)OH,



P³ es Ac o



X es halo;

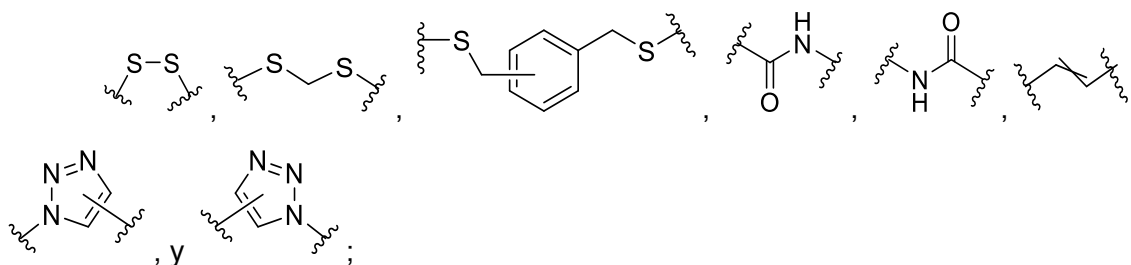
D¹ es CH₃ o C(O)OH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 2Nal, 1Nal, 4CF₃-Phe, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, BIP, 5OMe-Trp, 4F-Phe, 3Pyra, 4Pyra, PAF, MAF, OAF, 5Qui, 7OMe-Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, D-Ala, Ala, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp;

R² se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Thr, D-Ala, Ala, alfa-Me-Thr, Lys, y NMe-Thr;

R³ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Ile, Env, CHA, CBA, Nle, Tbg, THPG, Chg, 2Nal, 1Nal, 2CF₃-Phe, 2PhEt-Ala, D-Ala, Ala, Leu, t-Bu-Ala, NMe-Nle, α-ter-amilGly, Alo-Ile, Lys(C12), Lys(C14), Lys(C16), alfa-Me-Ile, y NMe-tBuAla;

A¹ se selecciona del grupo que consiste en:



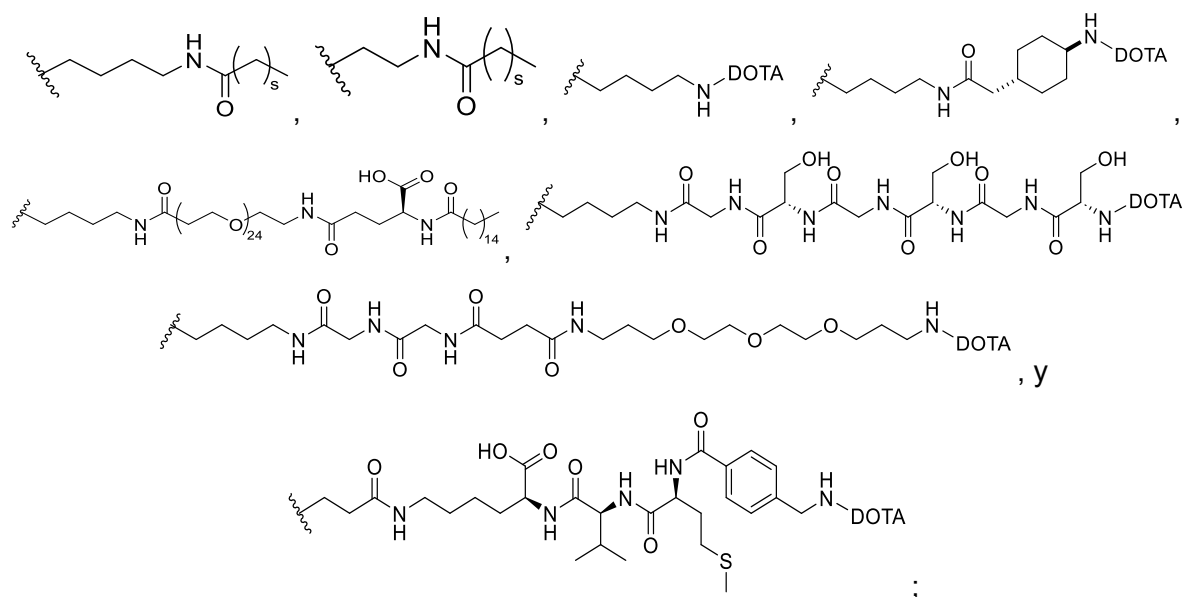
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn, D-Ala, Ala, DAB-4-NHCOC₅H₁₁, DAB-4-NHCOC₇H₁₅, Asp, Ser, Lys(DOTA), Lys, 3-(4-piperidinil)-Ala, 3-(1-morfolinil)-Ala, 3Pyra, 4Pyra, Glu, NMe-Asn, Pip(CH₂CO₂H)Ala, Pip(PegNMe₃)Ala, y Pip(GAE-DOTA)Ala;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn, Ala, D-Ala, Trp, Asp, Lys, Lys(DOTA), 3Pyra, 4Pyra, 3-(4-piperidinil)-Ala, 3-(1-morfolinil)-Ala, Glu, NMe-Asn, y Ser;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 4CF₃-Phe, 1Me-Trp, 7Aza-Trp, BIP, 2Nal, 1Nal, aMe-Trp, D-Ala, Ala, 4F-Phe, 5F-Trp, 5OMe-Trp, Asn, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, 7Cl-Trp, y NMe-Trp;

R⁷ es:

- 5 (i) seleccionado del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de 3Py, 4Py, Lys(Me)₃, His, Ala, D-Ala, Gln, Lys, Glu, Arg, Orn, NMe-His, y Ser; o
- (ii) seleccionado del grupo que consiste en:



10

cada s es de manera independiente 3, 5, 10, 12, o 14;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asp, D-Ala, Ala, Asn, Thr, NMe-Asp, y alfa-Me-Asp;

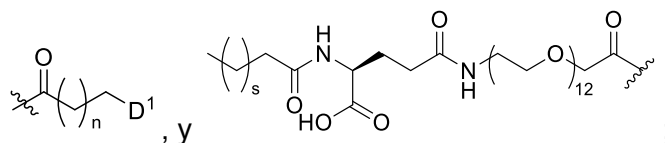
- 15 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, D-Ala, Ala, 4F-Phe, 1Nal, 2Nal, 5F-Trp, 5OMe-Trp, alfa-Me-Trp, 7Cl-Trp, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, y NMe-Trp; y

- 20 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Pro, D-Ala, Ala, alfa-Me-Pro, trans4Fluoro-Pro, cis4Fluoro-Pro, trans4OH-Pro, cis4OH-Pro, Pip, 5,5-diMe-Pro, NMe-Ser, trans4NH₂-Pro, cis4NH₂-Pro, Sar, Aze, NMe-Ala, NMe-Leu, R-3Me-Aze, alfa-Me-Aze, ACI, y 3Me₂-Aze.

En otra forma de realización,

m es 1;

P¹ se selecciona de Ac,



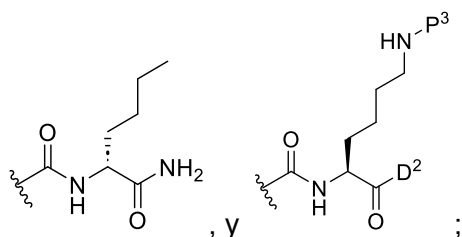
25

donde:

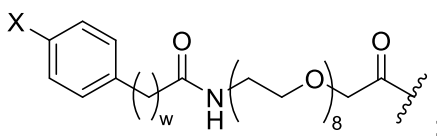
n es un número entero de 0 a 6;

s es 9, 10, 11, 12, o 13;

P² se selecciona de C(O)NH₂, C(O)OH,



5 P³ es Ac o



X es halo;

D¹ es CH₃ o C(O)OH;

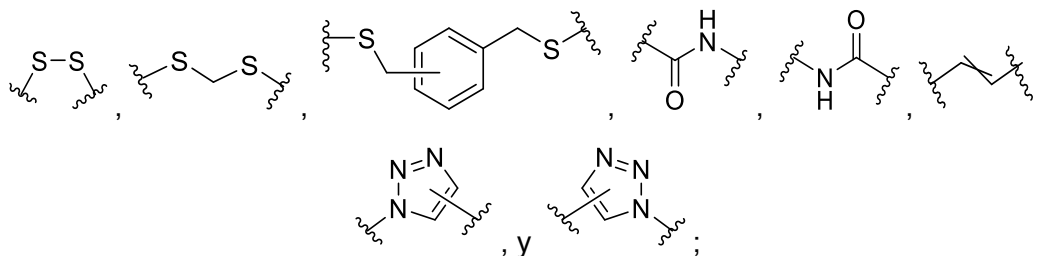
10 R⁰ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Gly, Met, D-Ala, Ala, Nle, y Nva;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 2NaI, 1NaI, 4CF₃-Phe, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, BIP, 5OMe-Trp, 4F-Phe, 3Pya, 4Pya, PAF, MAF, OAF, 5Qui, 7OMe-Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, D-Ala, Ala, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp;

15 R² se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Thr, D-Ala, Ala, alfa-Me-Thr, Lys, y NMe-Thr;

R³ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Ile, Env, CHA, CBA, Nle, Tbg, THPG, Chg, 2NaI, 1NaI, 2CF₃-Phe, 2PhEt-Ala, D-Ala, Ala, Leu, t-Bu-Ala, NMe-Nle, α-ter-amilGly, Alo-Ile, Lys(C12), Lys(C14), Lys(C16), alfa-Me-Ile, y NMe-tBuAla;

A¹ se selecciona del grupo que consiste en



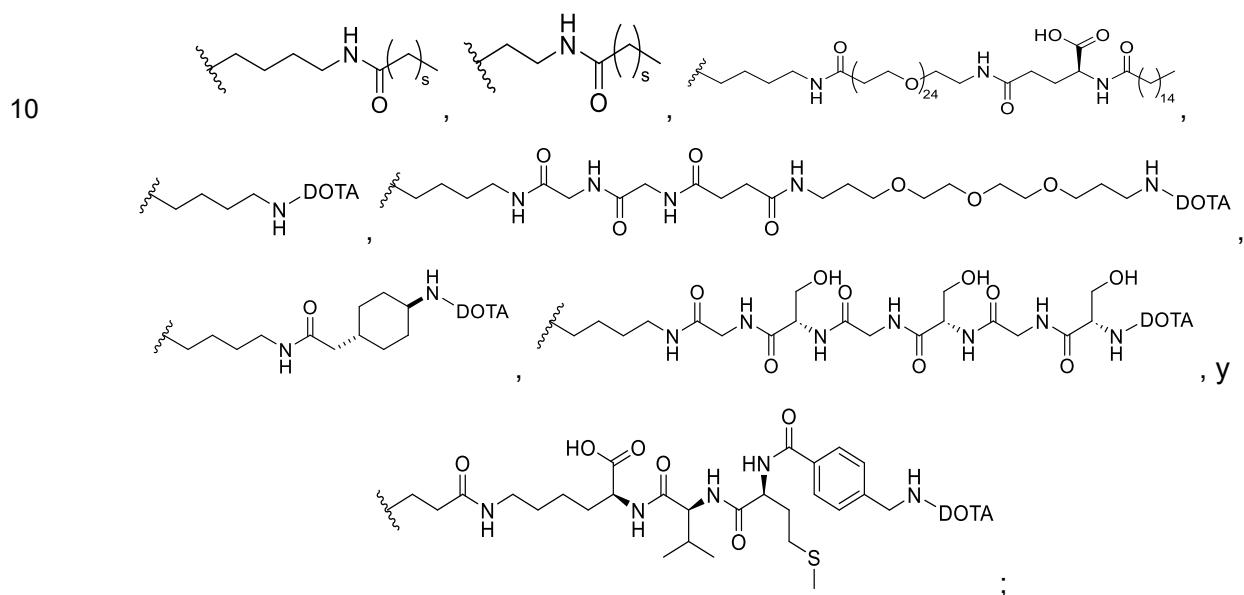
25 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn, D-Ala, Ala, DAB-4-NHCOC₅H₁₁, DAB-4-NHCOC₇H₁₅, Asp, Ser, Lys(DOTA), Lys, 3-(4-piperidinil)-Ala, 3-(1-morfolinil)-Ala, 3Pya, 4Pya, Glu, y NMe-Asn;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn, Ala, D-Ala, Trp, Asp, Lys, Lys(DOTA), 3Pya, 4Pya, 3-(4-piperidinil)-Ala, 3-(1-morfolinil)-Ala, Glu, NMe-Asn, y Ser;

5 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 4CF₃-Phe, 1Me-Trp, 7Aza-Trp, BIP, 2Nal, 1Nal, aMe-Trp, D-Ala, Ala, 4F-Phe, 5F-Trp, 5OMe-Trp, Asn, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, 7Cl-Trp, y NMe-Trp;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de 3Pya, 4Pya, Lys(Me)₃, His, Ala, D-Ala, Gln, Lys, Glu, Arg, Orn, NMe-His, y Ser; o

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en



cada s es de manera independiente 3, 5, 10, 12, o 14;

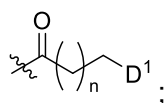
15 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asp, D-Ala, Ala, Asn, Thr, NMe-Asp, y alfa-Me-Asp;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, D-Ala, Ala, 4F-Phe, 1Nal, 2Nal, 5F-Trp, 5OMe-Trp, alfa-Me-Trp, 7Cl-Trp, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, y NMe-Trp; y

20 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Pro, D-Ala, Ala, alfa-Me-Pro, trans4Fluoro-Pro, cis4Fluoro-Pro, trans4OH-Pro, cis4OH-Pro, Pip, 5,5-diMe-Pro, NMe-Ser, trans4NH₂-Pro, cis4NH₂-Pro, Sar, Aze, NMe-Ala, NMe-Leu, R-3Me-Aze, alfa-Me-Aze, ACI, y 3Me₂-Aze.

En una forma de realización, m es 0 o 1;

25 P¹ es:



n es un número entero de 0 a 6;

P² es C(O)NH₂ o C(O)OH;

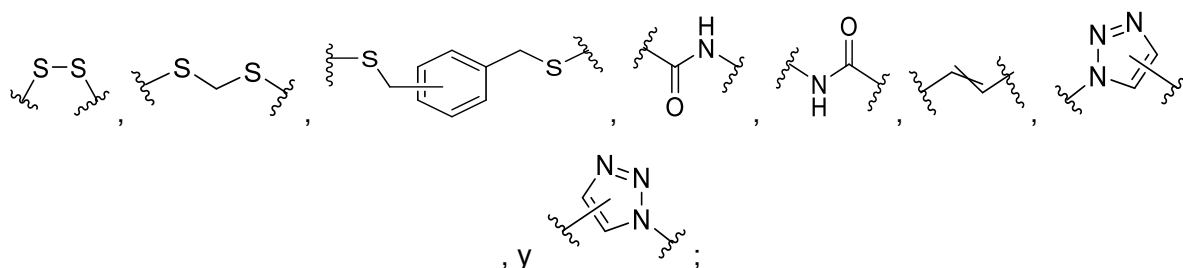
D¹ se selecciona de H, CH₃, y C(O)OH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 2NaI, 1NaI, 4CF₃-Phe, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, BIP, 5OMe-Trp, 4F-Phe, 3Py, 4Py, PAF, MAF, OAF, 5Qui, 7OMe-Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, D-Ala, Ala, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp;

R² se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Thr, D-Ala, Ala, alfa-Me-Thr, Lys, y NMe-Thr;

R³ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Ile, Env, CHA, CBA, Nle, Tbg, THPG, Chg, 2NaI, 1NaI, 2CF₃-Phe, 2PhEt-Ala, D-Ala, Ala, Leu, t-Bu-Ala, NMe-Nle, α-ter-amilGly, Alo-Ile, Lys(C12), Lys(C14), Lys(C16), alfa-Me-Ile, y NMe-tBuAla;

A¹ se selecciona del grupo que consiste en:

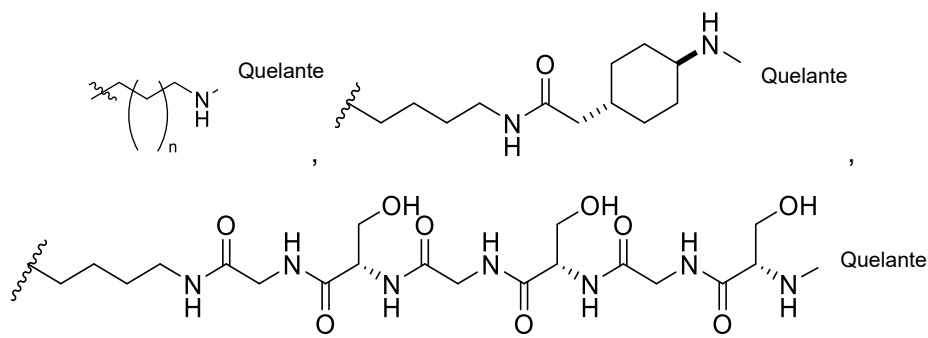


R⁴ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn, D-Ala, Ala, DAB-4-NHCOC₅H₁₁, DAB-4-NHCOC₇H₁₅, Asp, Ser, Lys(DOTA), Lys, 3-(4-piperidinil)-Ala, 3-(1-morfolinil)-Ala, 3Py, 4Py, Glu, NMe-Asn, Pip(CH₂CO₂H)Ala, Pip(PegNMe₃)Ala, y Pip(GAE-DOTA)Ala;

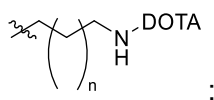
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn, Ala, D-Ala, Trp, Asp, Lys, Lys(DOTA), 3Py, 4Py, 3-(4-piperidinil)-Ala, 3-(1-morfolinil)-Ala, Glu, NMe-Asn, y Ser;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 4CF₃-Phe, 1Me-Trp, 7Aza-Trp, BIP, 2NaI, 1NaI, aMe-Trp, D-Ala, Ala, 4F-Phe, 5F-Trp, 5OMe-Trp, Asn, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, 7Cl-Trp, y NMe-Trp;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:

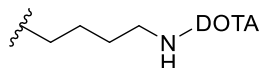


En una forma de realización, R⁷ es:



y n es un número entero de 0 a 6. Aún en otra forma de realización, n es 2.

En otra forma de realización, R⁴ es

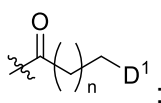


5

Aún en otra forma de realización, m es 0.

En una forma de realización, m es 0 o 1;

P¹ es:



10

n es un número entero de 0 a 16;

P² es C(O)NH₂ o C(O)OH;

D¹ se selecciona de H, CH₃, y C(O)OH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 2NaI, 1NaI, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, BIP, 5OMe-Trp, 3Pya, 4Pya, 5Qui, 7OMe-

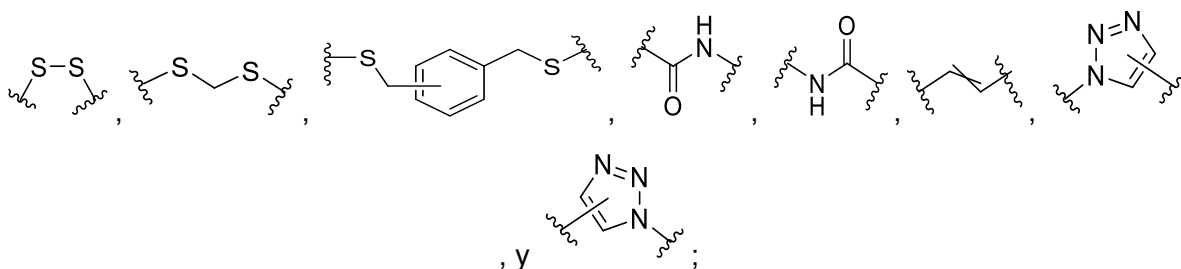
15 Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp;

R² se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Thr, D-Ala, Ala, alfa-Me-Thr, Lys, y NMe-Thr;

R³ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Ile, Env, Nle, D-Ala, Ala, Leu, t-Bu-Ala, NMe-Nle, α-ter-amilGly, Alo-Ile, Lys(C12),

20 Lys(C14), Lys(C16), alfa-Me-Ile, y NMe-tBuAla;

A¹ se selecciona del grupo que consiste en:



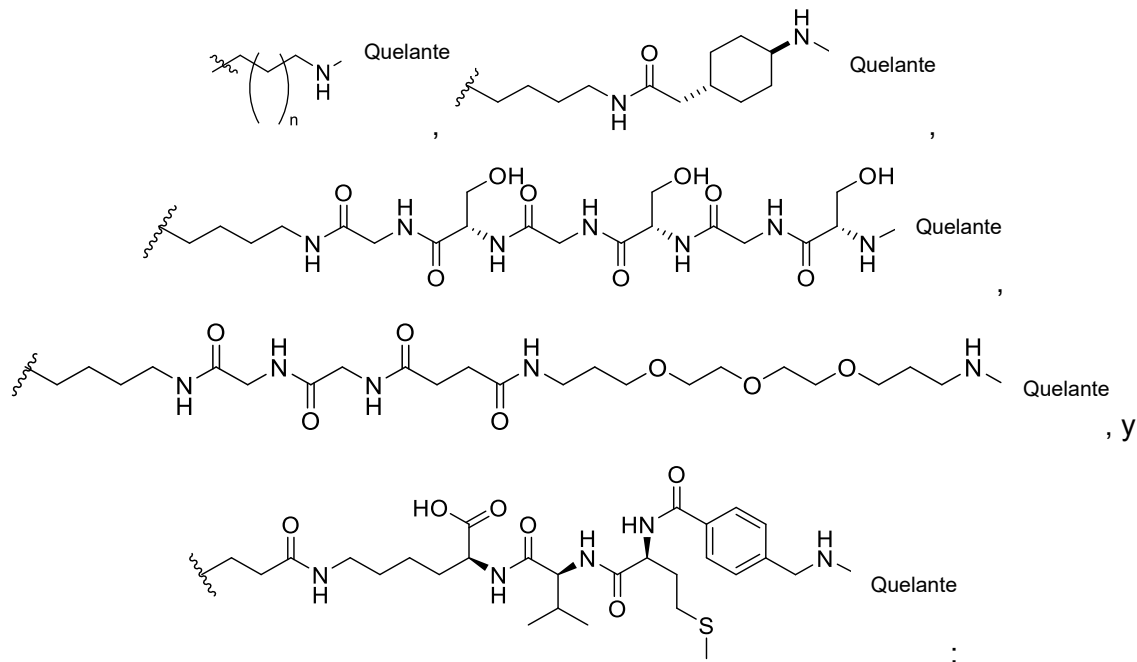
25 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn, D-Ala, Ala, DAB-4-NHCOC₅H₁₁, DAB-4-NHCOC₇H₁₅, Asp, Ser, Lys(DOTA), Lys, 3-(4-piperidinil)-Ala, PipA(acético), 3-(1-morfolinil)-Ala, 3Pya, Glu, y NMe-Asn;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn, Ala, D-Ala, Asp, Lys, Glu, NMe-Asn, y Ser;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 4CF₃-Phe, 1Me-Trp, 7Aza-Trp, BIP, 2Nal, 1Nal, aMe-Trp, 4F-Phe, 1Nal, 2Nal, 5F-Trp, 5OMe-Trp, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, 7Cl-Trp, y NMe-Trp;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:

5



10

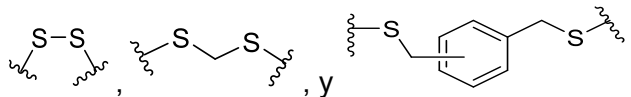
R⁸ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asp, D-Ala, Ala, Asn, Thr, NMe-Asp, y alfa-Me-Asp;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 1Nal, 2Nal, 5F-Trp, 5OMe-Trp, alfa-Me-Trp, 7Cl-Trp, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, y NMe-Trp; y

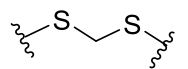
15

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Pro, alfa-Me-Pro, trans4Fluoro-Pro, cis4Fluoro-Pro, trans4OH-Pro, cis4OH-Pro, 5,5-diMe-Pro, trans4NH₂-Pro, cis4NH₂-Pro, Aze, ACl, y 3Me₂-Aze.

En otra forma de realización, A¹ se selecciona del grupo que consiste en:

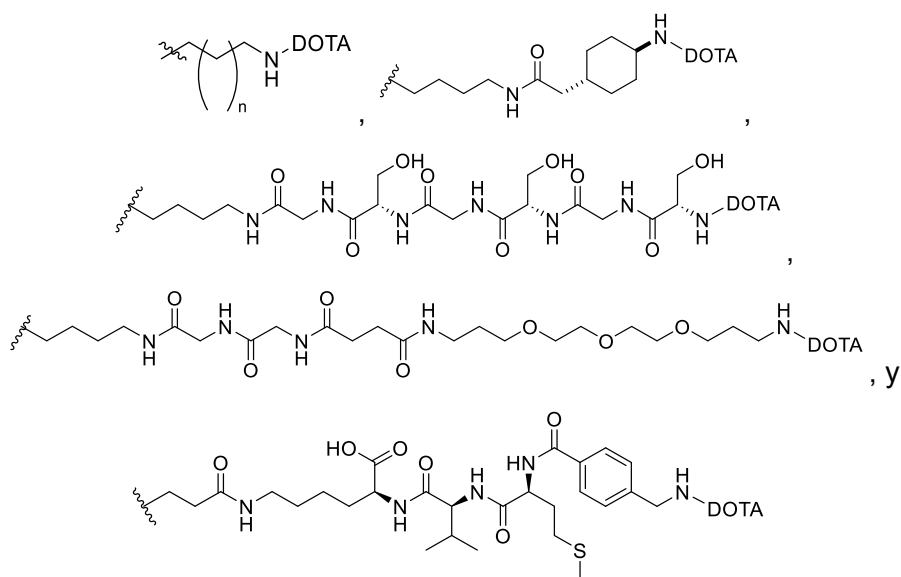


Aún en otra forma de realización, A¹ es:

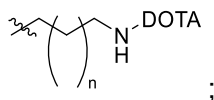


20

Aún en otra forma de realización, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:

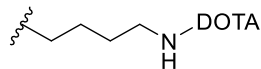


5 En una forma de realización, R^7 es:



y n es un número entero de 0 a 6. Aún en otra forma de realización, n es 2.

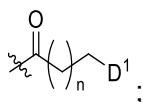
En otra forma de realización, R^4 es



10 Aún en otra forma de realización, m es 0.

En una forma de realización, m es 0;

P^1 es:



n es un número entero de 0 a 6;

15 P^2 es $C(O)NH_2$ o $C(O)OH$;

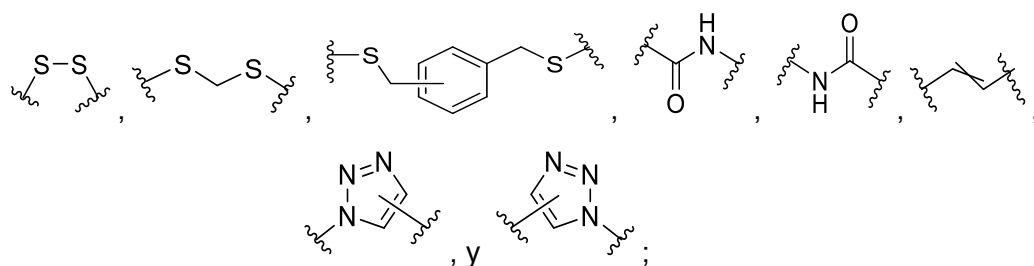
D^1 es H;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, 5OMe-Trp, 7OMe-Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp;

20 R^2 se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Thr, alfa-Me-Thr, Lys, y NMe-Thr;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de D-Ala, Ala, t-Bu-Ala, y NMe-tBuAla;

A^1 se selecciona del grupo que consiste en:

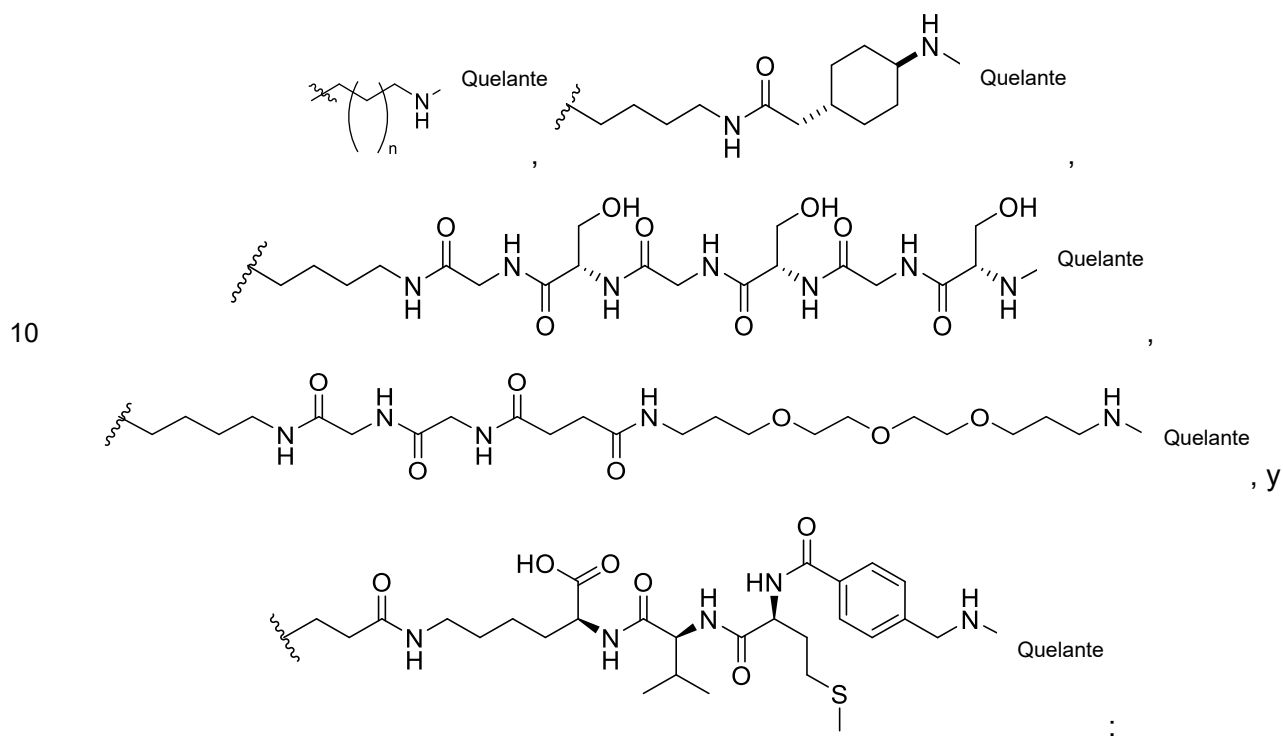


R^4 se selecciona de una cadena lateral de aminoácidos de Lys(DOTA), 3-(4-piperidinil)-Ala, PipA(acético), y 3-(1-morfolinil)-Ala;

5 R^5 se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn, Asp, y NMe-Asn;

R^6 se selecciona de una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 2Nal, y 1Nal;

R^7 es His o Lys, o R^7 se selecciona del grupo que consiste en:



R^8 se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asp, Asn, NMe-Asp, y alfa-Me-Asp;

15 R^9 se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5F-Trp, 5OMe-Trp, alfa-Me-Trp, 7Cl-Trp, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, y NMe-Trp; y

20 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Pro, alfa-Me-Pro, trans4Fluoro-Pro, cis4Fluoro-Pro, trans4OH-Pro, cis4OH-Pro, 5,5-diMe-Pro, trans4NH₂-Pro, y cis4NH₂-Pro.

En otra forma de realización,

R^1 es una cadena lateral de aminoácidos de Trp;

R² es una cadena lateral de aminoácidos de Thr;

R³ se selecciona de una cadena lateral de aminoácidos de Ile, tBuAla, y NMe–tBuAla;

5 R⁴ se selecciona de una cadena lateral de aminoácidos de Lys, 3–(4–piperidinil)–Ala, y PipA(acético);

R⁵ es una cadena lateral de aminoácidos de Asn o NMe–Asn;

R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp o 2Nal;

R⁷ se selecciona de una cadena lateral de aminoácidos de His o Lys;

R⁸ es una cadena lateral de aminoácidos de Asp;

10 R⁹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp; y

R¹⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de Pro.

Aún en otra forma de realización, R⁴ es una cadena lateral de aminoácidos de Lys que está sustituida con un quelante. Aún en otra forma de realización, R⁴ es una cadena lateral de aminoácidos de Lys que está sustituida con un quelante, donde un enlazador
15 conecta la cadena lateral de aminoácidos de Lys y el quelante.

En una forma de realización,

R¹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp;

R² es una cadena lateral de aminoácidos de Thr;

R³ es una cadena lateral de aminoácidos de Ile;

20 R⁴ es una cadena lateral de aminoácidos de Lys sustituida con el quelante DOTA;

R⁵ es una cadena lateral de aminoácidos de Asn;

R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos de 2Nal;

R⁷ es una cadena lateral de aminoácidos de His;

R⁸ es una cadena lateral de aminoácidos de Asp;

25 R⁹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp; y

R¹⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de Pro.

Aún en otra forma de realización,

R¹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp;

R² es una cadena lateral de aminoácidos de Thr;

30 R³ es una cadena lateral de aminoácidos de t–BuAla o NMe–tBuAla;

R⁴ es una cadena lateral de aminoácidos de 3–(4–piperidinil)–Ala o PipA(acético);

R⁵ es una cadena lateral de aminoácidos de Asn;

R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos de 2Nal;

R⁸ es una cadena lateral de aminoácidos de Asp;

35 R⁹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp; y

R¹⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de Pro.

En una forma de realización, R⁷ es una cadena lateral de aminoácidos de Lys que está sustituida con un quelante. En otra forma de realización, R⁷ es una cadena lateral de aminoácidos de Lys que está sustituida con un quelante, donde un enlazador conecta la cadena lateral de aminoácidos de Lys y el quelante.

5 En otra forma de realización,

R¹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp;

R² es una cadena lateral de aminoácidos de Thr;

R³ es una cadena lateral de aminoácidos de t-BuAla;

R⁴ es una cadena lateral de aminoácidos de 3-(4-piperidinil)-Ala;

10 R⁵ es una cadena lateral de aminoácidos de Asn;

R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos de 2Nal;

R⁷ es una cadena lateral de aminoácidos de Lys sustituida con el quelante DOTA;

R⁸ es una cadena lateral de aminoácidos de Asp;

R⁹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp; y

15 R¹⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de Pro.

En otra forma de realización,

R¹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp;

R² es una cadena lateral de aminoácidos de Thr;

R³ es una cadena lateral de aminoácidos de NMe-tBuAla;

20 R⁴ es una cadena lateral de aminoácidos de 3-(4-piperidinil)-Ala;

R⁵ es una cadena lateral de aminoácidos de Asn;

R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos de 2Nal;

R⁷ es una cadena lateral de aminoácidos de Lys sustituida con el quelante DOTA;

R⁸ es una cadena lateral de aminoácidos de Asp;

25 R⁹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp; y

R¹⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de Pro.

Aún en otra forma de realización,

R¹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp;

R² es una cadena lateral de aminoácidos de Thr;

30 R³ es una cadena lateral de aminoácidos de NMe-tBuAla;

R⁴ es una cadena lateral de aminoácidos de PipA(acético);

R⁵ es una cadena lateral de aminoácidos de Asn;

R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos de 2Nal;

R⁷ es una cadena lateral de aminoácidos de Lys sustituida con el quelante DOTA;

35 R⁸ es una cadena lateral de aminoácidos de Asp;

R⁹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp; y

R¹⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de Pro.

Aún en otra forma de realización, el quelante se selecciona de un quelante en la Tabla D.

Aún en otra forma de realización, el quelante es DOTA.

En una forma de realización, m es 0;

5 P¹ es:



P² es C(O)NH₂ o C(O)OH;

10 R¹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, 5OMe-Trp, 7OMe-Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp;

R² es una cadena lateral de aminoácidos de Thr;

R³ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de D-Ala, Ala, t-Bu-Ala, y NMe-tBuAla;

A¹ es



B¹ es CH₂;

C¹ es CH₂;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de 3-(4-piperidinil)-Ala, PipA(acético), y 3-(1-morfolinil)-Ala;

20 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn, Asp, y NMe-Asn;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 2Nal, y 1Nal;

25 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asp, NMe-Asp, y alfa-Me-Asp;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5F-Trp, 5OMe-Trp, alfa-Me-Trp, 7Cl-Trp, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, y NMe-Trp; y

30 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Pro, alfa-Me-Pro, trans4Fluoro-Pro, cis4Fluoro-Pro, trans4OH-Pro, cis4OH-Pro, 5,5-diMe-Pro, trans4NH₂-Pro, y cis4NH₂-Pro. En una forma de realización, m es 0;

P¹ es:



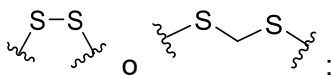
P² es C(O)NH₂ o C(O)OH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, 5OMe-Trp, 7OMe-Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp;

5 R² es una cadena lateral de aminoácidos de Thr;

R³ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de D-Ala, Ala, t-Bu-Ala, y NMe-tBuAla;

A¹ es



10 B¹ es CH₂;

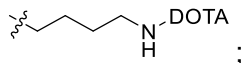
C¹ es CH₂;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de 3-(4-piperidinil)-Ala, PipA(acético), y 3-(1-morfolinil)-Ala;

15 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn, Asp, y NMe-Asn;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 2NaI, y 1NaI;

R⁷ es



20 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asp, NMe-Asp, y alfa-Me-Asp;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5F-Trp, 5OMe-Trp, alfa-Me-Trp, 7Cl-Trp, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, y NMe-Trp; y

25 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Pro, alfa-Me-Pro, trans4Fluoro-Pro, cis4Fluoro-Pro, trans4OH-Pro, cis4OH-Pro, 5,5-diMe-Pro, trans4NH₂-Pro, y cis4NH₂-Pro. En una forma de realización, m es 0;

P¹ es:



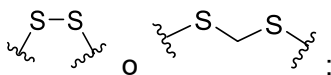
30 P² es C(O)NH₂ o C(O)OH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, 5OMe-Trp, 7OMe-Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp;

R² se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Thr, alfa-Me-Thr, y NMe-Thr;

R³ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de D-Ala, Ala, t-Bu-Ala, y NMe-tBuAla;

5 A¹ es



B¹ es CH₂;

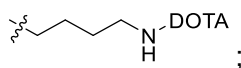
C¹ es CH₂;

10 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Lys(DOTA), 3-(4-piperidinil)-Ala, PipA(acético), y 3-(1-morfolinil)-Ala;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn y NMe-Asn;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 2Nal, y 1Nal;

15 R⁷ es



R⁸ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asp, NMe-Asp, y alfa-Me-Asp;

20 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5F-Trp, 5OMe-Trp, alfa-Me-Trp, 7Cl-Trp, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, y NMe-Trp; y

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Pro, alfa-Me-Pro, trans4Fluoro-Pro, cis4Fluoro-Pro, trans4OH-Pro, cis4OH-Pro, 5,5-diMe-Pro, trans4NH₂-Pro, y cis4NH₂-Pro.

25 En una forma de realización, m es 0;

P¹ es:



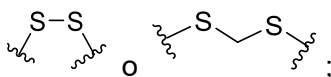
P² es C(O)NH₂;

R¹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp;

30 R² es una cadena lateral de aminoácidos de Thr;

R³ se selecciona de una cadena lateral de aminoácidos de Ile, tBuAla, y NMe-tBuAla;

A¹ es

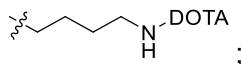


B¹ es CH₂;

C¹ es CH₂;

R⁴ se selecciona de una cadena lateral de aminoácidos de 3-(4-piperidinil)-Ala y

5 PipA(acético), o R⁴ es

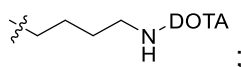


R⁵ es una cadena lateral de aminoácidos de Asn o NMe-Asn;

R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp o 2Nal;

R⁷ es una cadena lateral de aminoácidos de His, o R⁷ es

10



R⁸ es una cadena lateral de aminoácidos de Asp;

R⁹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp; y

R¹⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de Pro.

En una forma de realización, m es 0;

15

P¹ es:



P² es C(O)NH₂;

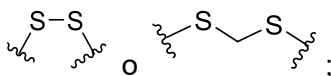
R¹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp;

R² es una cadena lateral de aminoácidos de Thr;

20

R³ es una cadena lateral de aminoácidos de Ile;

A¹ es

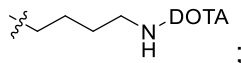


B¹ es CH₂;

C¹ es CH₂;

25

R⁴ es



R⁵ es una cadena lateral de aminoácidos de Asn;

R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos de 2Nal;

R⁷ es una cadena lateral de aminoácidos de His;

30

R⁸ es una cadena lateral de aminoácidos de Asp;

R⁹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp; y

R¹⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de Pro.

En otra forma de realización, m es 0;

P¹ es:



5

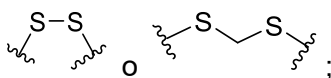
P² es C(O)NH₂;

R¹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp;

R² es una cadena lateral de aminoácidos de Thr;

R³ es una cadena lateral de aminoácidos de tBuAla;

A¹ es



10

B¹ es CH₂;

C¹ es CH₂;

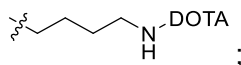
R⁴ es una cadena lateral de aminoácidos de 3-(4-piperidinil)-Ala;

R⁵ es una cadena lateral de aminoácidos de Asn;

15

R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos de 2Nal;

R⁷ es



R⁸ es una cadena lateral de aminoácidos de Asp;

R⁹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp; y

20

R¹⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de Pro.

En una forma de realización, m es 0;

P¹ es:



P² es C(O)NH₂;

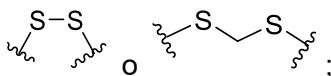
25

R¹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp;

R² es una cadena lateral de aminoácidos de Thr;

R³ es una cadena lateral de aminoácidos de NMe-tBuAla;

A¹ es



30

B¹ es CH₂;

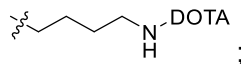
C¹ es CH₂;

R⁴ es una cadena lateral de aminoácidos de 3-(4-piperidinil)-Ala o PipA(acético);

R⁵ es una cadena lateral de aminoácidos de Asn;

R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos de 2Nal;

R⁷ es



R⁸ es una cadena lateral de aminoácidos de Asp;

R⁹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp; y

R¹⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de Pro.

En otra forma de realización, R⁰ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Gly, Met, D-Ala, Ala, Nle, y Nva.

Aún en otra forma de realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 2Nal, 1Nal, 4CF₃-Phe, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, BIP, 5OMe-Trp, 4F-Phe, 3Pya, 4Pya, PAF, MAF, OAF, 5Qui, 7MeO-Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, D-Ala, Ala, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp. Aún en otra forma de realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5OH-Trp, 5OMe-Trp, 7OMe-Trp, 7Me-Trp, 5F-Trp, 7Cl-Trp, alfa-Me-Trp, y NMe-Trp. En una forma de realización, R¹ es una cadena lateral de aminoácidos de una cadena lateral de aminoácidos de Trp o 7Me-Trp. En otra forma de realización, R¹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp.

Aún en otra forma de realización, R² se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Thr, D-Ala, Ala, alfa-Me-Thr, Lys, y NMe-Thr. Aún en otra forma de realización, R² se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Thr, alfa-Me-Thr, y NMe-Thr. En una forma de realización, R² es una cadena lateral de aminoácidos de Thr.

En una forma de realización, R³ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Ile, Env, CHA, CBA, Nle, Tbg, THPG, Chg, 2Nal, 1Nal, 2CF₃-Phe, 2PhEt-Ala, D-Ala, Ala, Leu, t-Bu-Ala, NMe-Nle, α-ter-amilGly, Alo-Ile, Lys(C12), Lys(C14), Lys(C16), alfa-Me-Ile, y NMe-tBuAla. En otra forma de realización, R³ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Ile, Alo-Ile, alfa-Me-Ile, y NMe-tBuAla. Aún en otra forma de realización, R³ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de D-Ala, Ala, t-Bu-Ala, y NMe-tBuAla. Aún en otra forma de realización, R³ es una cadena lateral de aminoácidos de Ile o NMe-tBuAla. En una forma de realización, R³ es una cadena lateral de aminoácidos de Ile. En otra forma de realización, R³ es una cadena lateral de aminoácidos de NMe-tBuAla.

Aún en otra forma de realización, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn, D-Ala, Ala, DAB-4-NHCOC₅H₁₁, DAB-4-

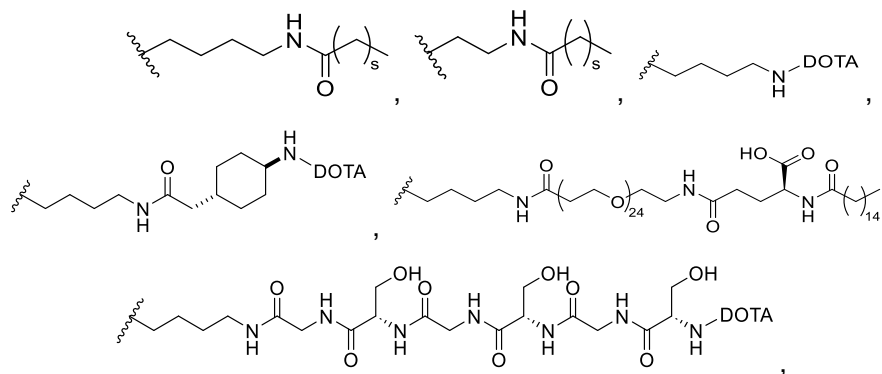
NHCOC₇H₁₅, Asp, Ser, Lys(DOTA), Lys, 3-(4-piperidinil)-Ala, 3-(1-morfolinil)-Ala, 3Pya, 4Pya, Glu, NMe-Asn, Pip(CH₂CO₂H)Ala, Pip(PegNMe₃)Ala, y Pip(GAE-DOTA)Ala. Aún en otra forma de realización, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Lys(DOTA), 3-(4-piperidinil)-Ala, PipA(acético), y 3-(1-morfolinil)-Ala. En una forma de realización, R⁴ es una cadena lateral de aminoácidos de Lys(DOTA). En otra forma de realización, R⁴ es una cadena lateral de aminoácidos de 3-(4-piperidinil)-Ala o PipA(acético).

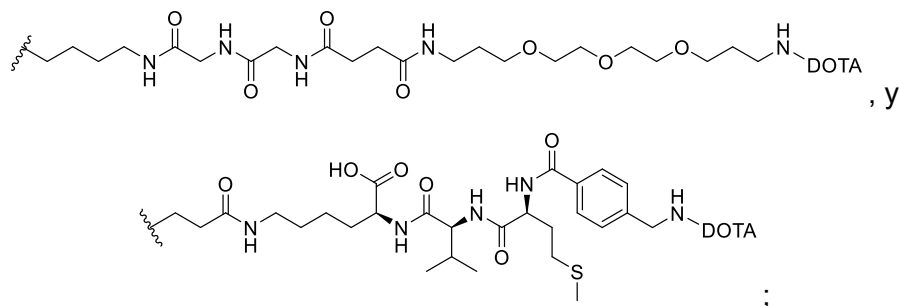
Aún en otra forma de realización, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn, Ala, D-Ala, Trp, Asp, Lys, Lys(DOTA), 3Pya, 4Pya, 3-(4-piperidinil)-Ala, 3-(1-morfolinil)-Ala, Glu, NMe-Asn, y Ser. Aún en otra forma de realización, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asn y NMe-Asn. En una forma de realización, R⁵ es una cadena lateral de aminoácidos de NMe-Asn. En otra forma de realización, R⁵ es una cadena lateral de aminoácidos de Asn.

Aún en otra forma de realización, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 4CF₃-Phe, 1Me-Trp, 7Aza-Trp, BIP, 2Nal, 1Nal, alfa-Me-Trp, D-Ala, Ala, 4F-Phe, 5F-Trp, 5MeO-Trp, Asn, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, 7Cl-Trp, y NMe-Trp. Aún en otra forma de realización, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 1Me-Trp, 7Aza-Trp, 2Nal, 1Nal, alfa-Me-Trp, 5F-Trp, 5MeO-Trp, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, 7Cl-Trp, y NMe-Trp. En una forma de realización, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 2Nal, y 1Nal. En otra forma de realización, R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp. Aún en otra forma de realización, R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos de 2Nal.

Aún en otra forma de realización, R⁷ es:

- (i) seleccionado del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de 3Pya, 4Pya, Lys(Me)₃, His, Ala, D-Ala, Gln, Lys, Glu, Arg, Orn, NMe-His, y Ser; o
- (ii) seleccionado del grupo que consiste en:

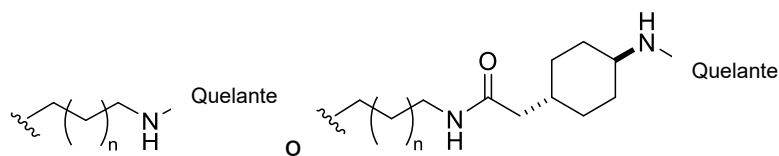




cada s es de manera independiente 0 a 14.

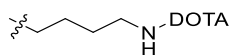
En una forma de realización, R⁷ es cadena lateral de aminoácidos de His.

5 En otra forma de realización, R⁷ es



donde n es un número entero de 0 a 6.

Aún en otra forma de realización, R⁷ es



10 Aún en otra forma de realización, R⁸ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asp, D-Ala, Ala, Asn, Thr, NMe-Asp, y alfa-Me-Asp. En una forma de realización, R⁸ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asp, Asn, NMe-Asp, y alfa-Me-Asp. En otra forma de realización, R⁸ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Asp, NMe-Asp, y alfa-Me-Asp. Aún en otra forma de realización, R⁸ es una cadena lateral de aminoácidos de Asp.

En una forma de realización, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, D-Ala, Ala, 4F-Phe, 1NaI, 2NaI, 5F-Trp, 5MeO-Trp, alfa-Me-Trp, 7Cl-Trp, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, y NMe-Trp. En una forma de realización, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Trp, 7Aza-Trp, 1Me-Trp, 5F-Trp, 5OMe-Trp, alfa-Me-Trp, 7Cl-Trp, 5OH-Trp, 7Me-Trp, 7MeO-Trp, y NMe-Trp. En una forma de realización, R⁹ es una cadena lateral de aminoácidos de Trp.

25 En una forma de realización, R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Pro, D-Ala, Ala, alfa-Me-Pro, trans4Fluoro-Pro, cis4Fluoro-Pro, trans4OH-Pro, cis4OH-Pro, Pip, 5,5-diMe-Pro, NMe-Ser, trans4NH₂-Pro, cis4NH₂-Pro, Sar, Aze, NMe-Ala, NMe-Leu, R-3Me-Aze, alfa-Me-Aze, ACl, y 3Me₂-Aze. En una forma de realización, R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de

aminoácidos de Pro, alfa-Me-Pro, trans4Fluoro-Pro, cis4Fluoro-Pro, trans4OH-Pro, cis4OH-Pro, 5,5-diMe-Pro, trans4NH₂-Pro, y cis4NH₂-Pro. En una forma de realización, R¹⁰ es una cadena lateral de aminoácidos de Pro.

Aún en otra forma de realización,

5 B¹ es CH₂ o C(CH₃)₂; y

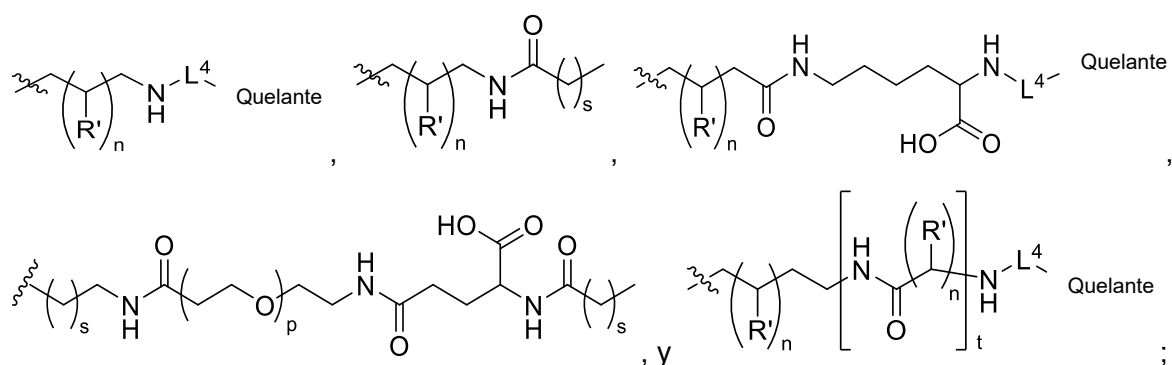
C¹ es CH₂ o C(CH₃)₂.

Aún en otra forma de realización,

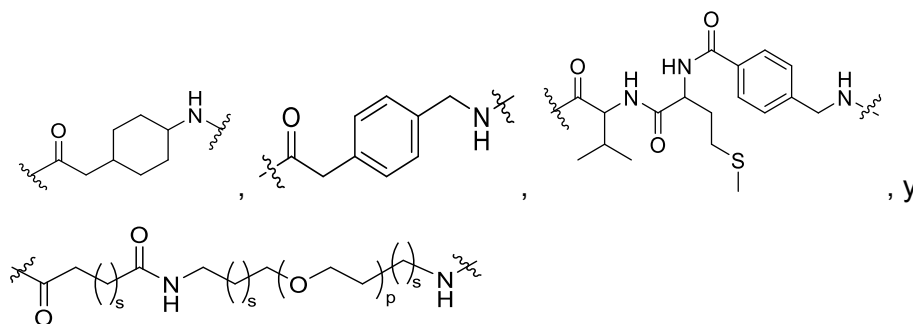
B¹ es CH₂; y

C¹ es CH₂.

10 En una forma de realización, por lo menos uno de R⁴, R⁵, o R⁷ está sustituido con un Quelante o grupo que contiene Quelante. En otra forma de realización, el grupo que contiene Quelante se selecciona del grupo que consiste en:



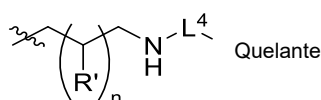
15 donde L⁴ está ausente o de manera independiente se selecciona de:



En otra forma de realización, el péptido cíclico no comprende un Quelante.

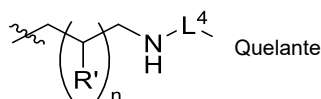
Aún en otra forma de realización, R⁴ está sustituido con Quelante.

20 Aún en otra forma de realización, R⁴ está sustituido con un grupo que contiene Quelante. En una forma de realización, R⁴ es :



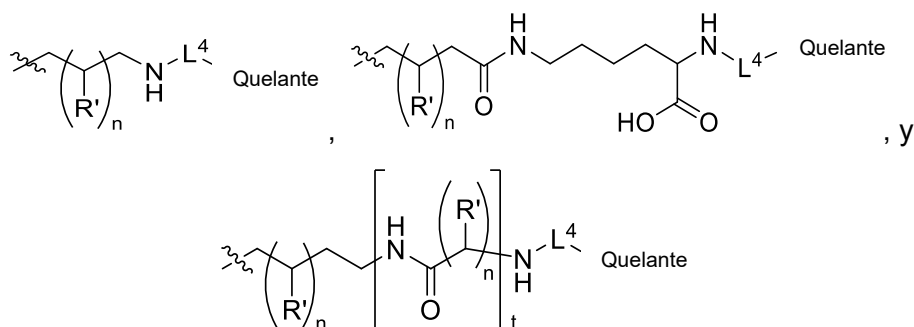
En otra forma de realización, R⁴ es Lys(DOTA).

En una forma de realización, R⁵ está sustituido con Quelante. En otra forma de realización, R⁵ está sustituido con un grupo que contiene Quelante. En una forma de realización, R⁵ es:



5 En otra forma de realización, R⁵ es Lys(DOTA).

En otra forma de realización, R⁷ se selecciona de



Aún en otra forma de realización, Quelante se selecciona de un quelante en la Tabla

10 D.

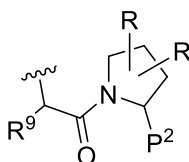
Aún en otra forma de realización, Quelante es de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido dietilenotriamina pentaacético (DTPA), ácido 1,4,7,10-tetra-azacilcododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético (DOTA), ácido 6-((16-((6-Carboxipiridin-2-il)metil)-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecan-7-il)metil)-4-isotiocianatopicolínico (Macropa), Macrodiapa, 2,2',2'',2'''-(ácido 1,10-dioxa-4,7,13,16-tetraazaciclooctadecano-4,7,13,16-tetraacético) (Corona), ácido 1,4,7,10-Tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético, α-(2-carboxietil) (DOTAGA), ácido 1,4,7-Triazaciclononano-N,N',N''-triacético (NOTA), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético (TETA), ácido 1,4,7,10,13-pentaazaciclopentadecano-N,N',N'',N''',N''''-pentaacético (PEPA), y ácido 1,4,7,10,13,16-hexaazaciclohexadecano-N,N',N'',N''',N''',N''''-hexaacético (HEHA). En otra forma de realización, Quelante se selecciona de Deferoxamina (DFO), 5,11,16,22-Tetraazahexacosanediamida (DFO*), y N,N'-1,4-Butanodiilbis[N-[3-[(1,6-dihidro-1-hidroxi-6-oxo-2-piridinil)carbonil]amino]propil]-1,6-dihidro-1-hidroxi-6-oxo-2-piridinacarboxamida] (HOPO).

En otra forma de realización, Quelante es DOTA. Aún en otra forma de realización, Quelante es DOTAGA. Aún en otra forma de realización, Quelante es Macrodiapa. En una forma de realización, Quelante es Macropa.

Aún en otra forma de realización, Quelante está unido, a través de un grupo amina de una cadena lateral de aminoácidos, a un carbonilo del quelante para formar un enlace de amida.

En otra forma de realización, la Fórmula C está sustituida con por lo menos un quelante. Aún en otra forma de realización, la Fórmula C está sustituida con un quelante. Aún en otra forma de realización, la Fórmula C está sustituida con por lo menos dos quelantes.

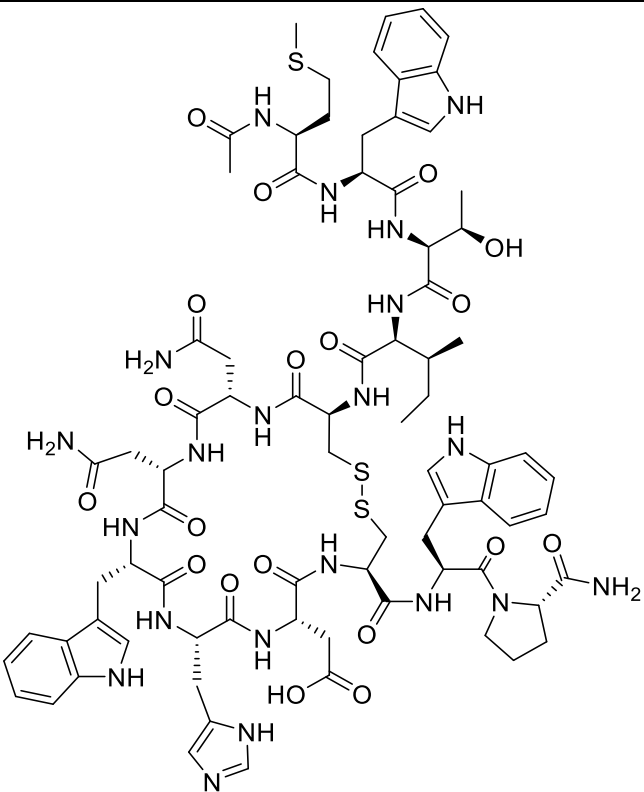
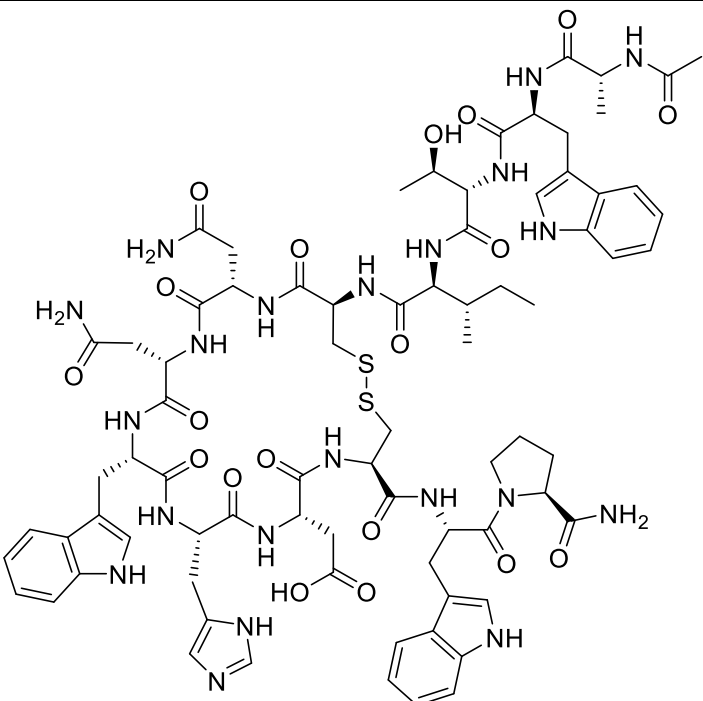
En las fórmulas proporcionadas en el presente documento, una variable, p. ej., un grupo R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , o R^{10} , puede ser definida como la cadena lateral de un aminoácido cíclico, p. ej., prolina. En dicho caso, el correspondiente nitrógeno de aminoácido del espinazo del péptido de la fórmula genérica proporcionada en este documento forma parte del grupo cíclico. Por ejemplo, " R^{10} se selecciona del grupo que consiste en una cadena lateral de aminoácidos de Pro, alfa-Me-Pro, trans4Fluoro-Pro, cis4Fluoro-Pro," etc., se define de la siguiente manera:

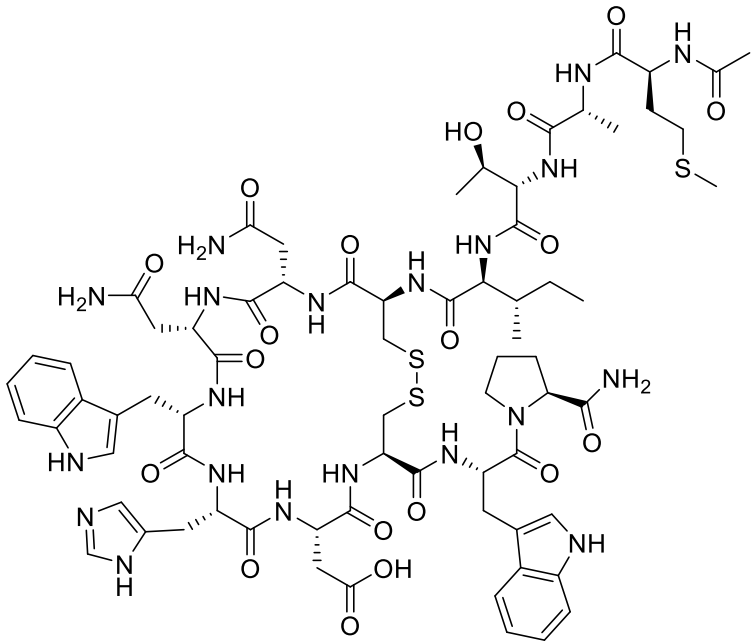
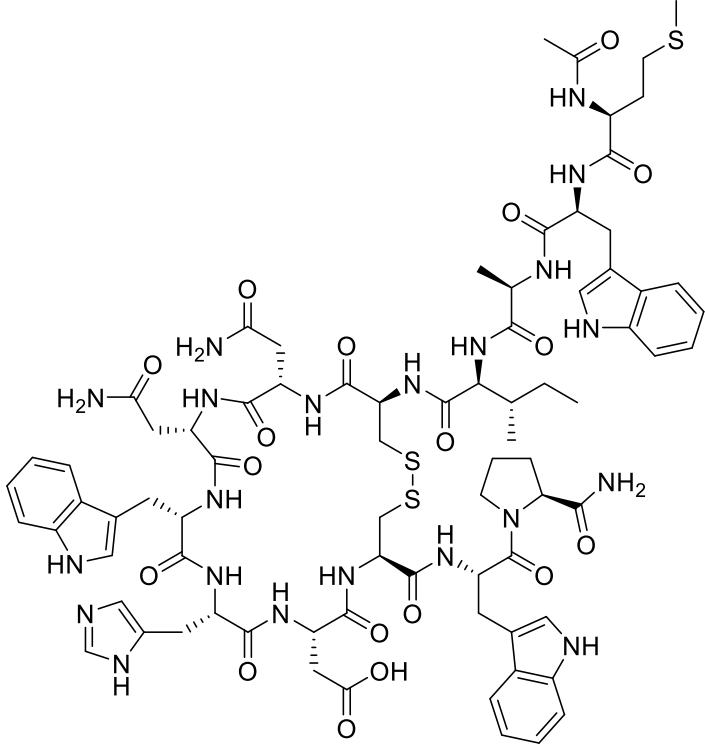


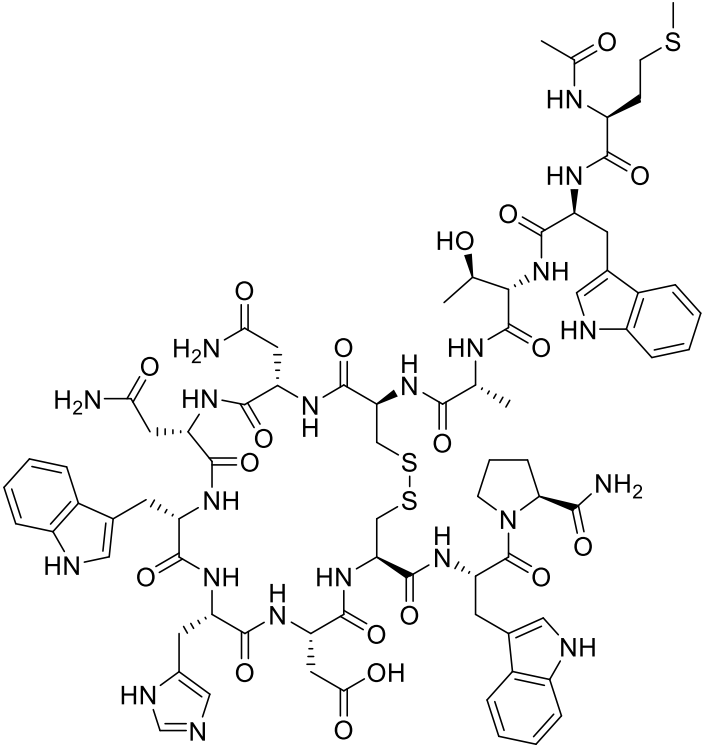
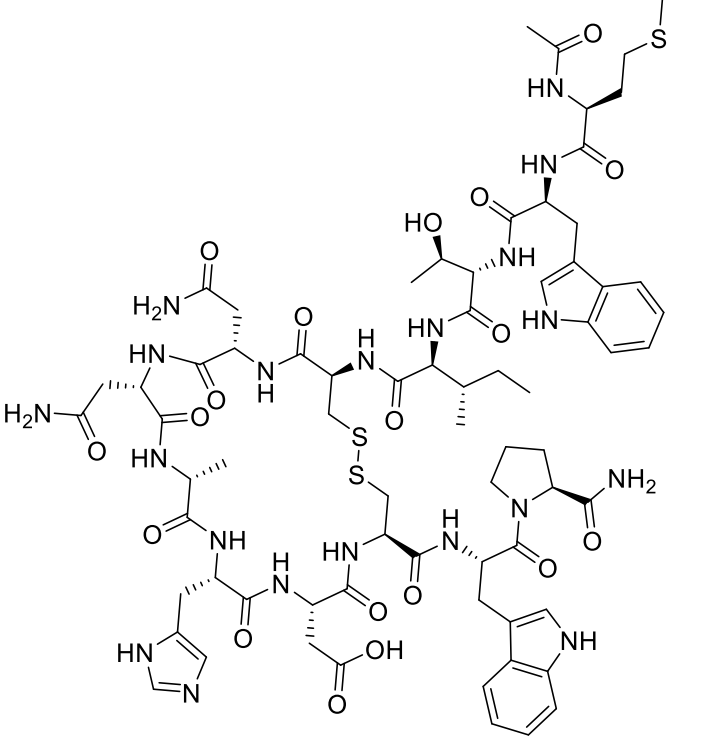
donde, en esta representación, cada R es de manera independiente hidrógeno o un sustituyente.

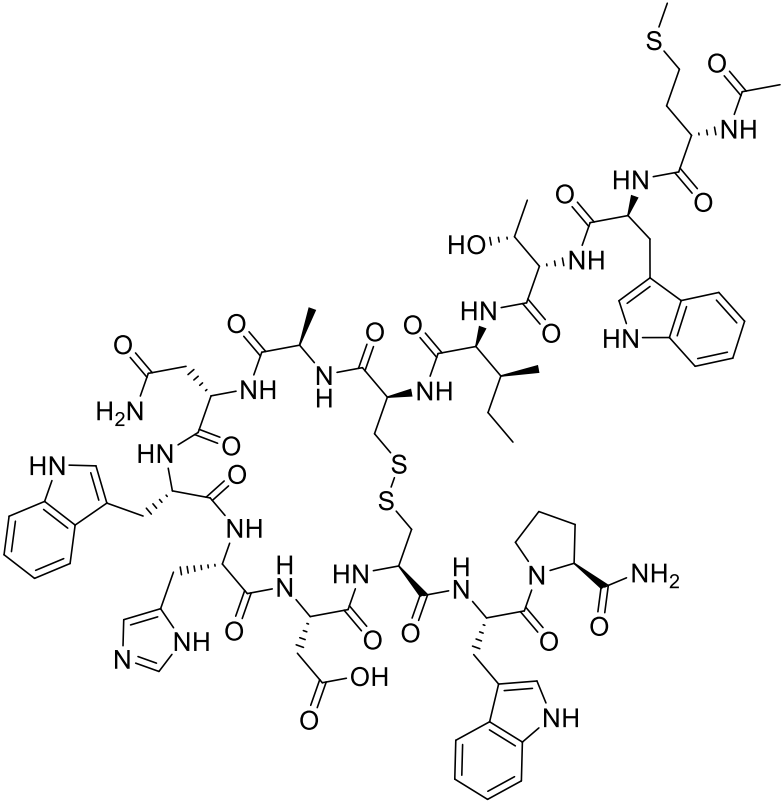
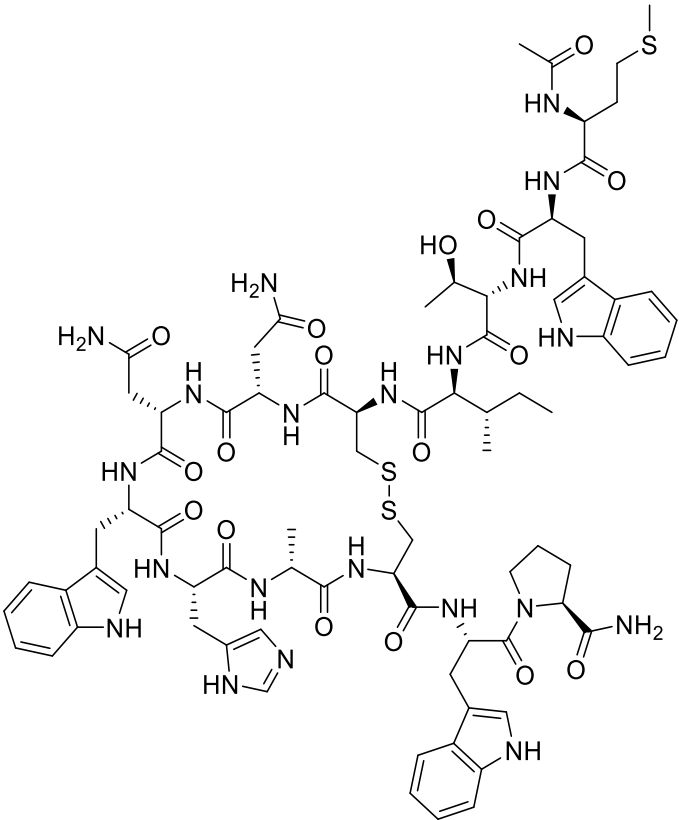
En otra forma de realización, el compuesto de Fórmula C se selecciona del grupo que consiste en un compuesto de la Tabla A.

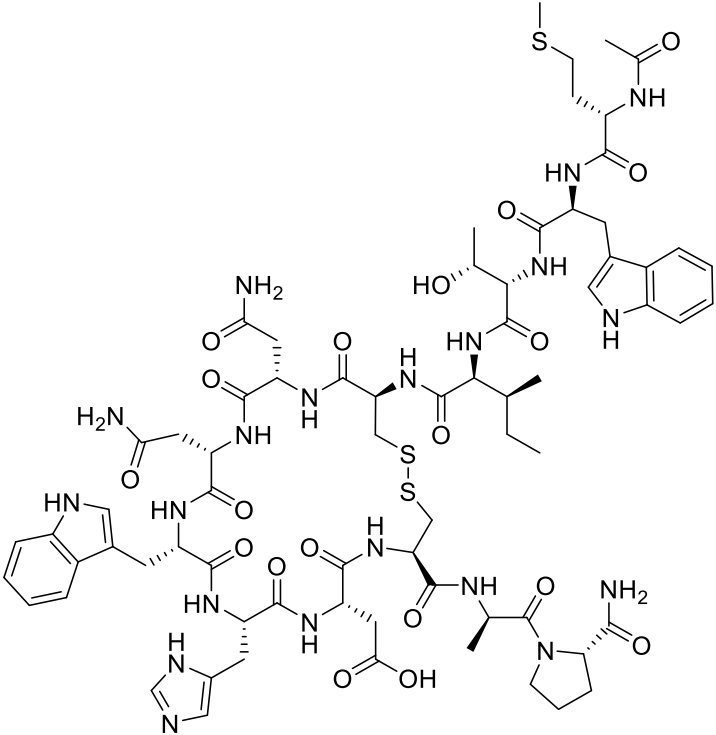
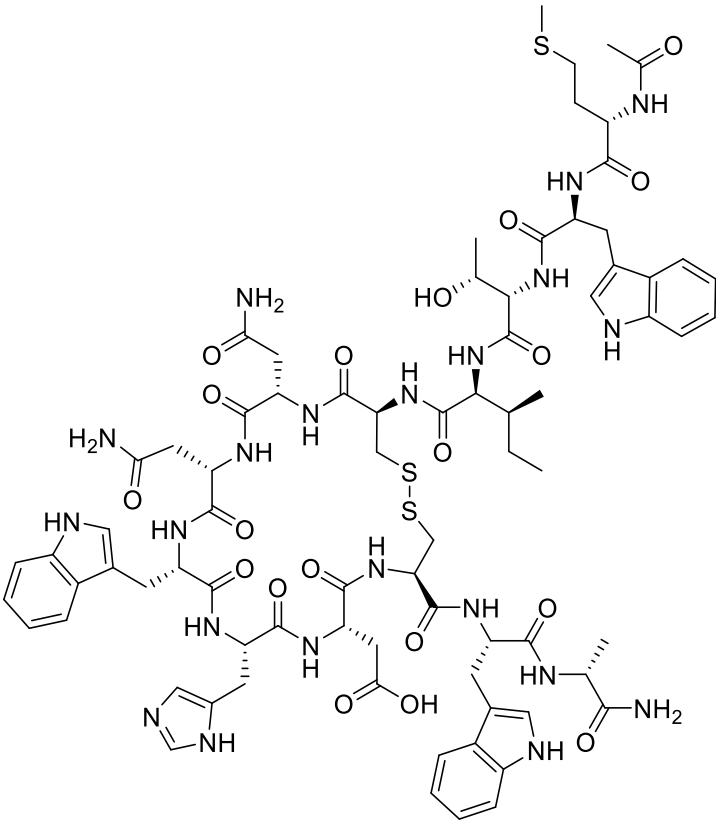
En otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C se selecciona de un péptido cíclico en la Tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus solvatos.

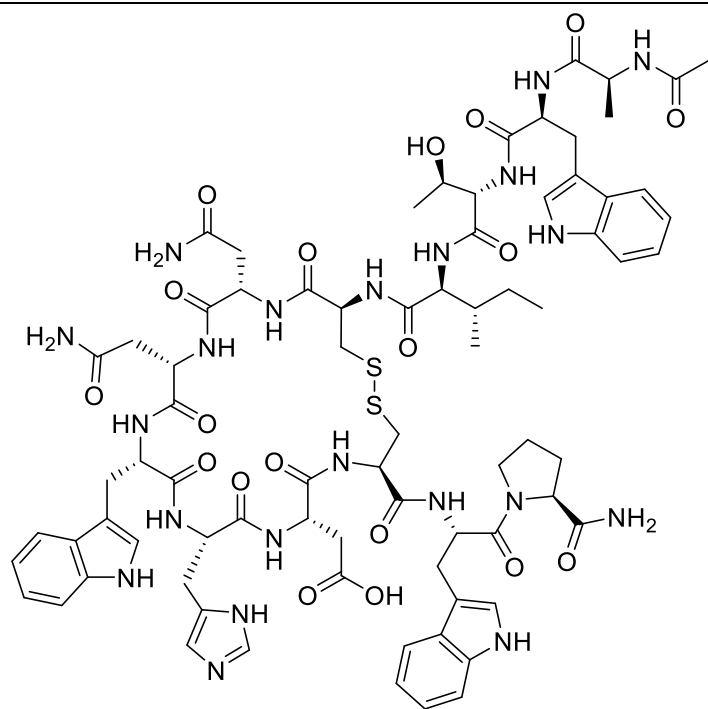
Tabla A.	
Estructura	Comp Nro.
 <chem>C79H101N21O19S3</chem>	1
 <chem>C77H97N21O19S2</chem>	2

 <chem>C71H96N20O19S3</chem>	3
 <chem>C78H99N21O18S3</chem>	4

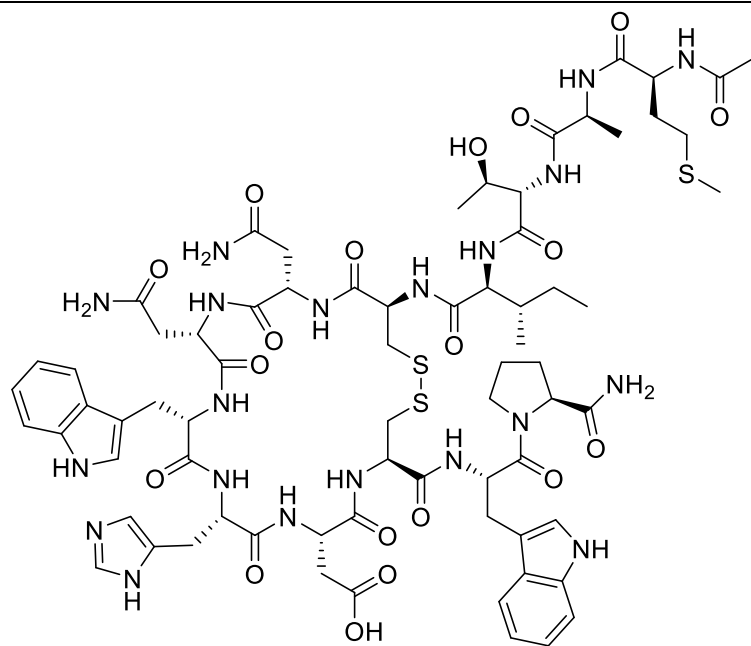
 <chem>C76H95N21O19S3</chem>	5
 <chem>C71H96N20O19S3</chem>	6

 <chem>C78H100N20O18S3</chem>	7
 <chem>C78H101N21O17S3</chem>	8

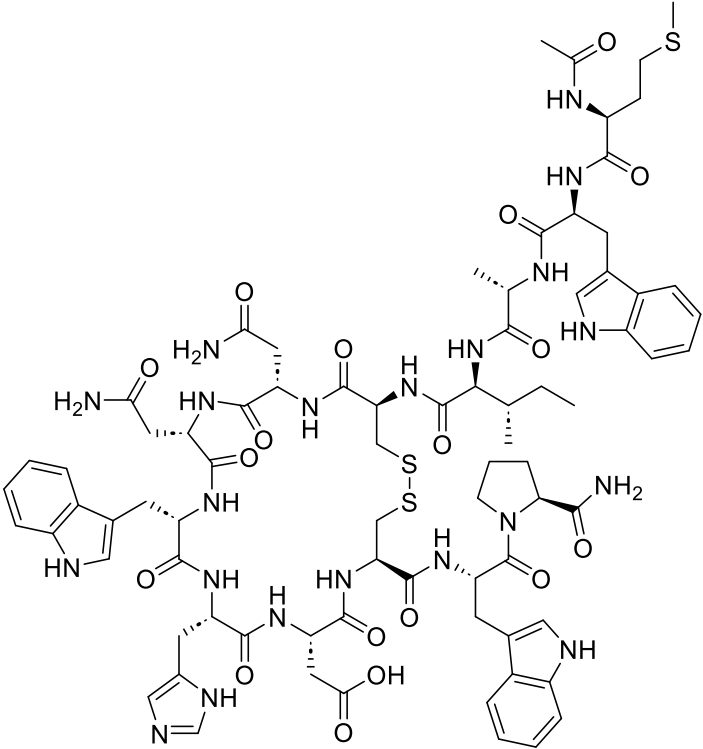
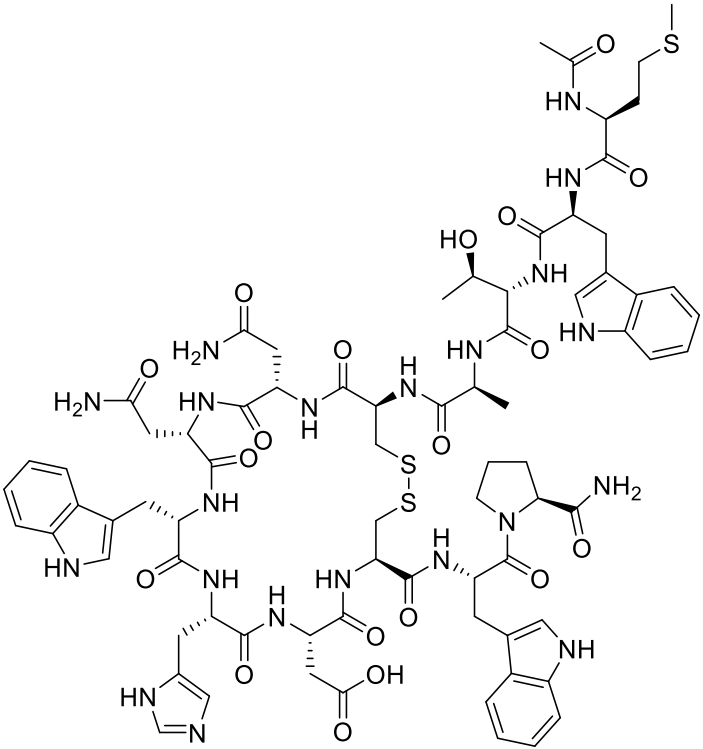
 <chem>C71H96N20O19S3</chem>	9
 <chem>C77H99N21O19S3</chem>	10

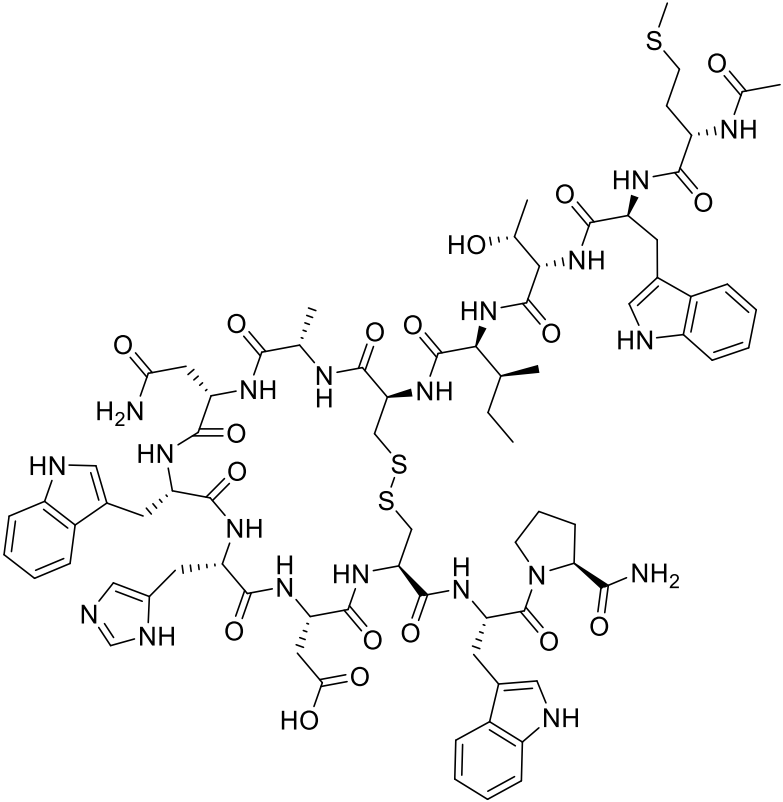
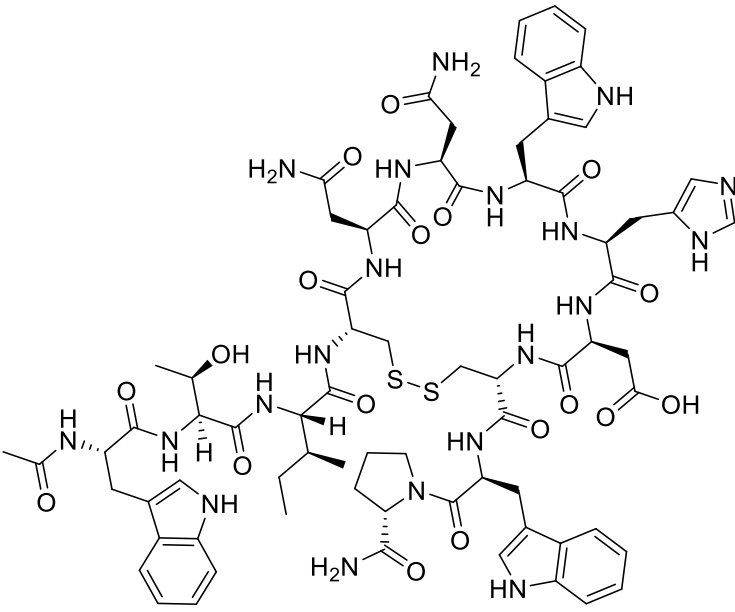

$$\text{C}_{77}\text{H}_{97}\text{N}_{21}\text{O}_{19}\text{S}_2$$

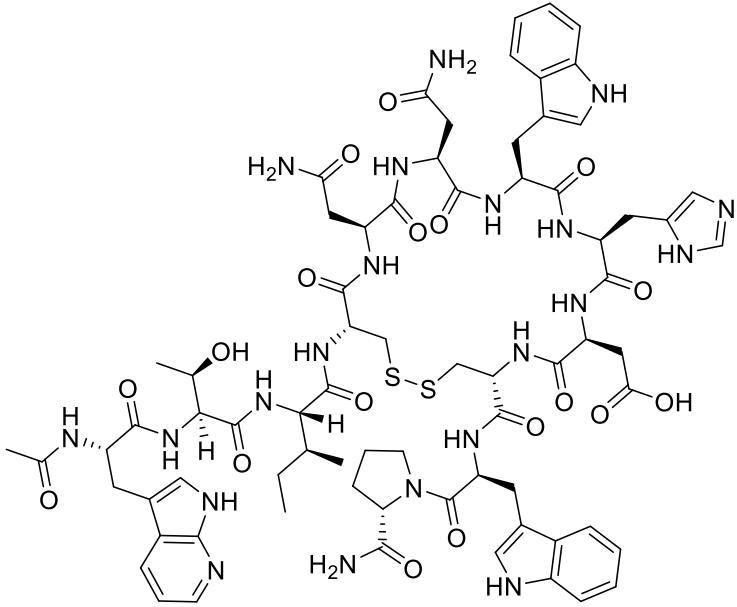
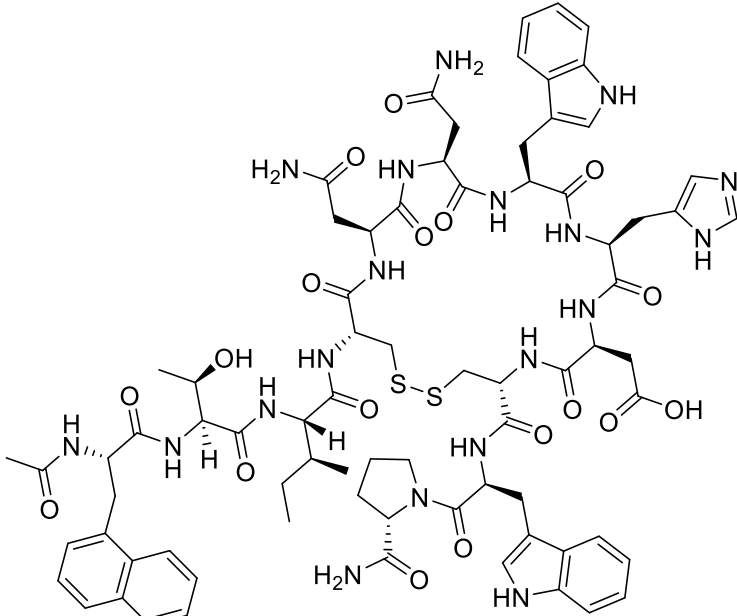
11

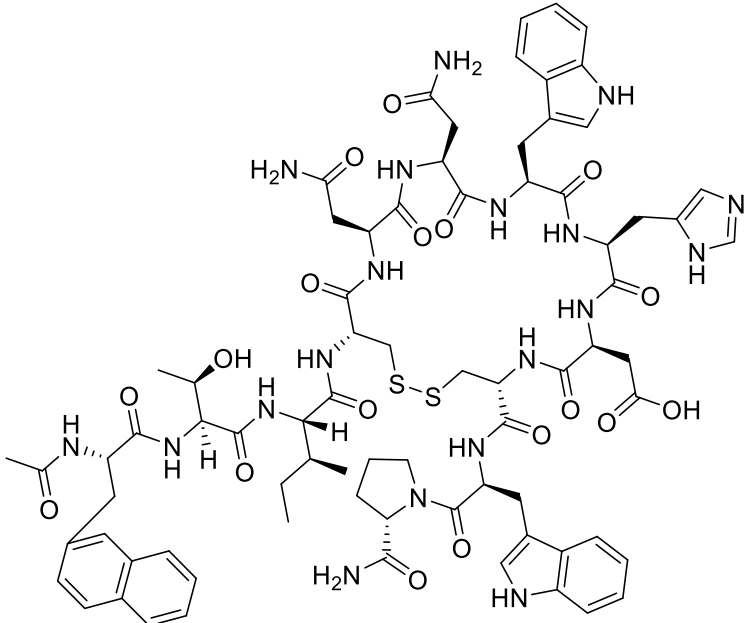
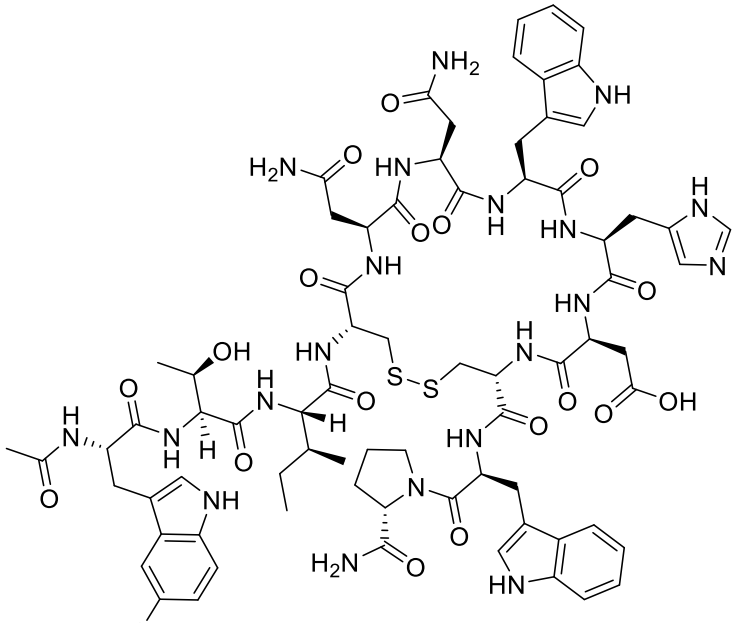

$$\text{C}_{71}\text{H}_{96}\text{N}_{20}\text{O}_{19}\text{S}_3$$

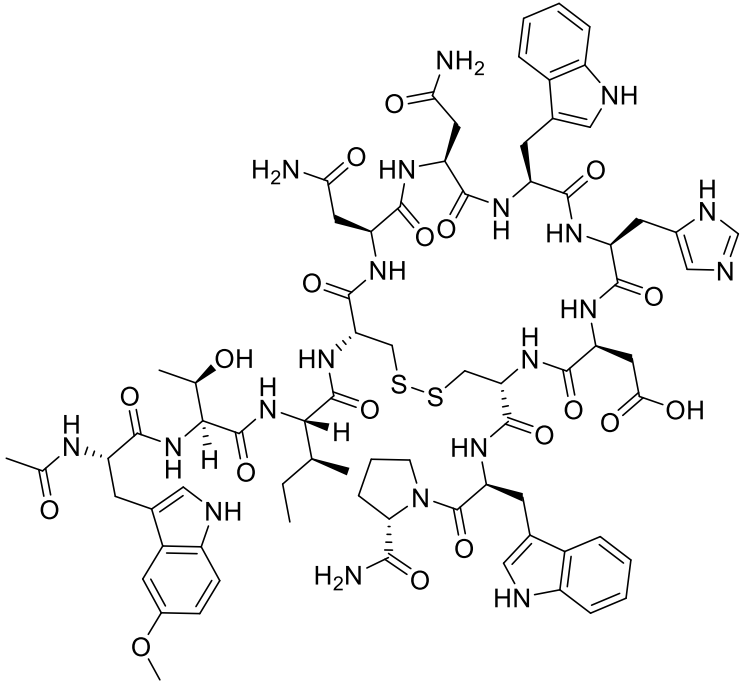
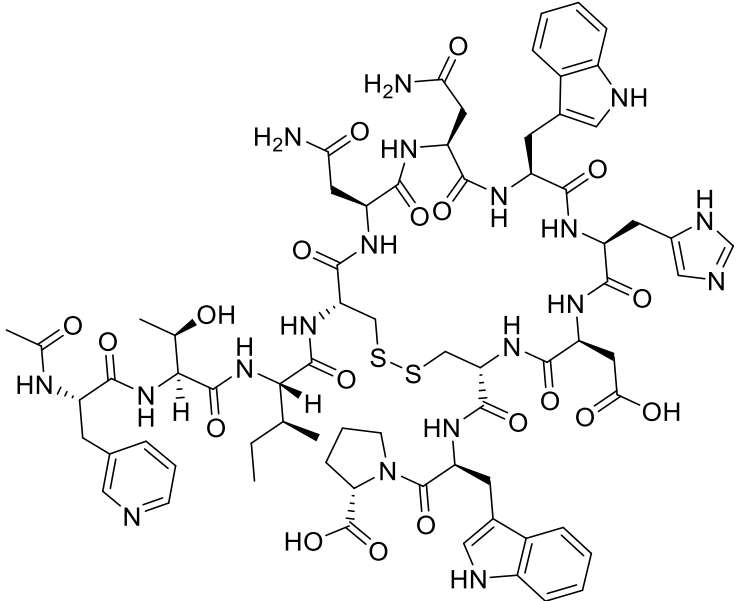
12

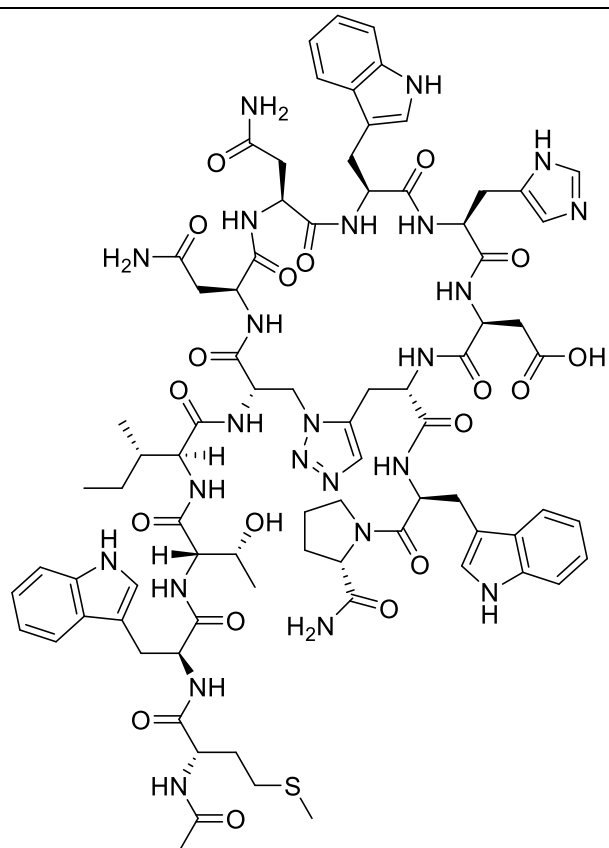
 <chem>C78H99N21O18S3</chem>	13
 <chem>C76H95N21O19S3</chem>	14

 <chem>C78H100N20O18S3</chem>	15
 <chem>C74H92N20O18S2</chem>	16

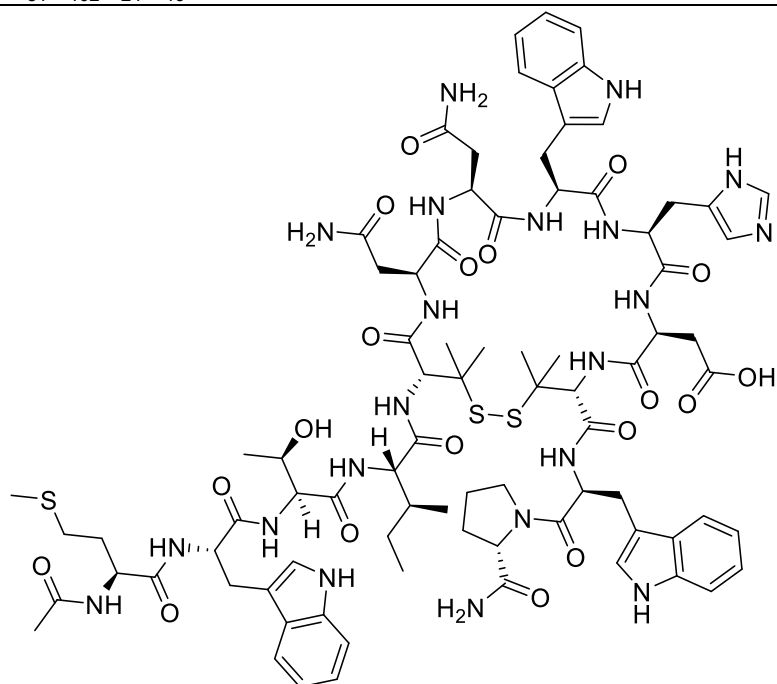
 <chem>C73H91N21O18S2</chem>	24
 <chem>C76H93N19O18S2</chem>	25

 <chem>C76H93N19O18S2</chem>	26
 <chem>C74H92N20O19S2</chem>	27

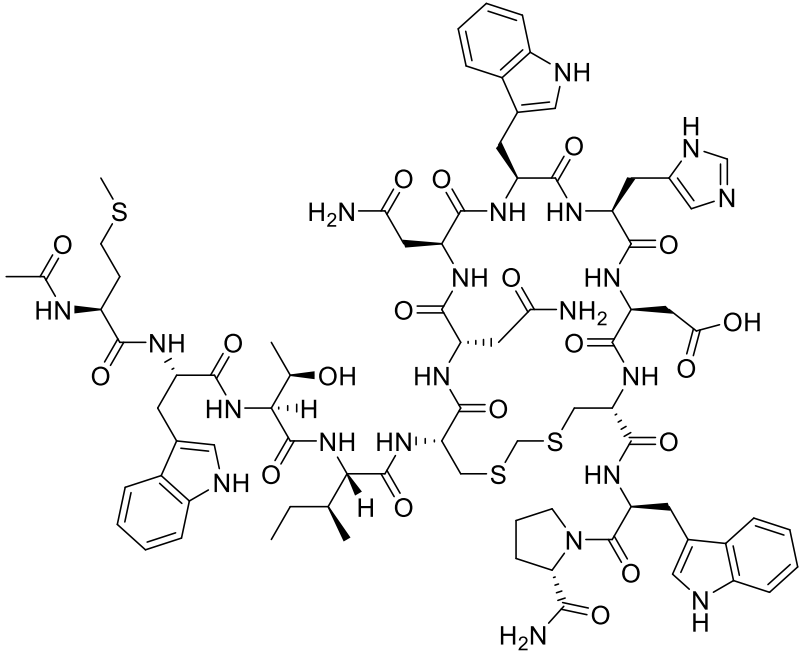
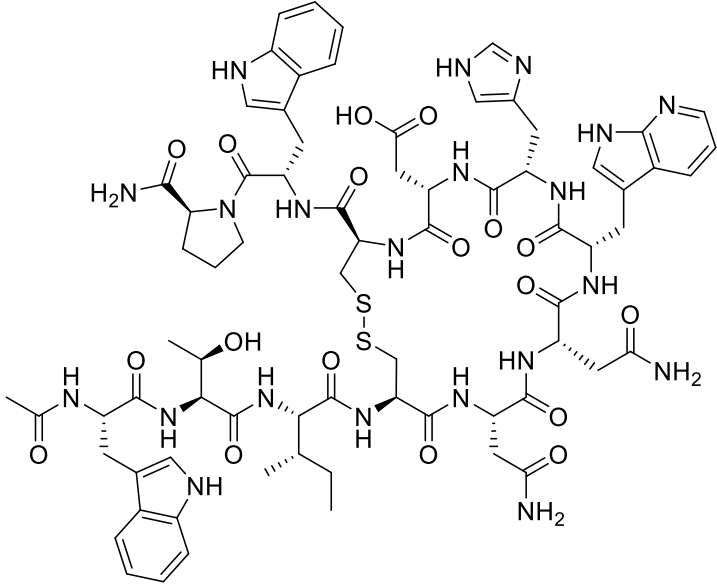
 <chem>C75H94N20O19S2</chem>	28
 <chem>C71H89N19O19S2</chem>	29

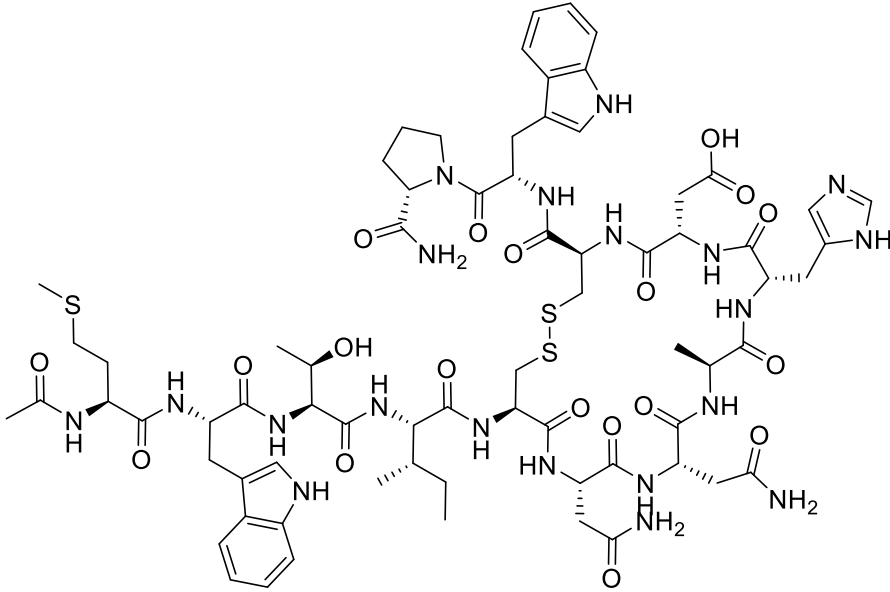
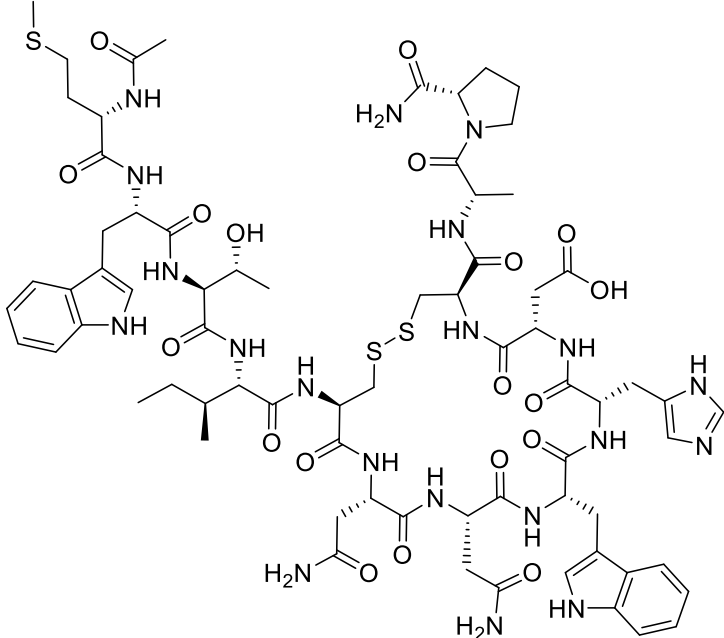

$$\text{C}_{81}\text{H}_{102}\text{N}_{24}\text{O}_{19}\text{S}$$

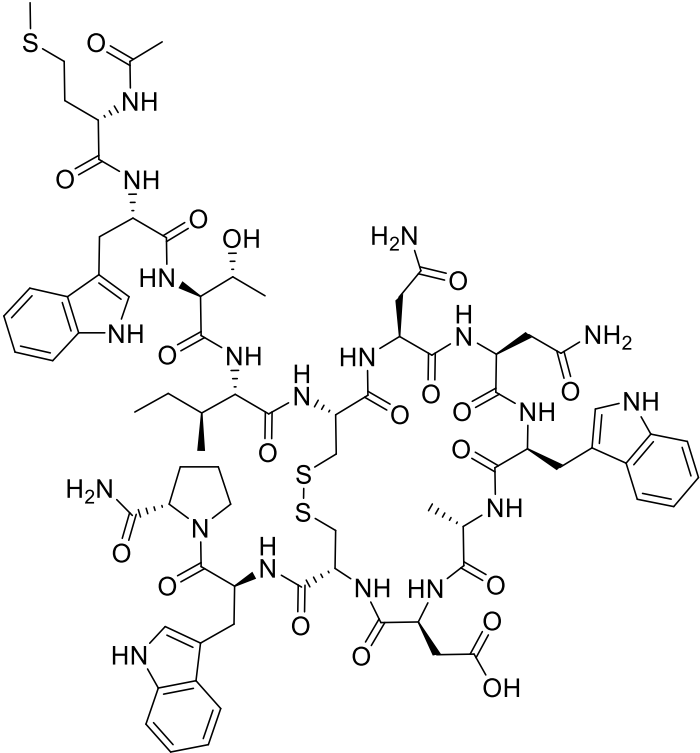
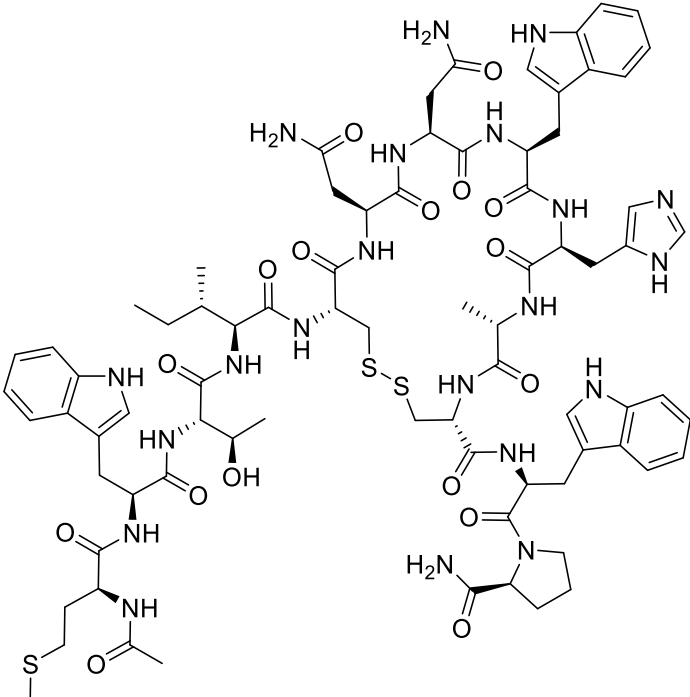
30

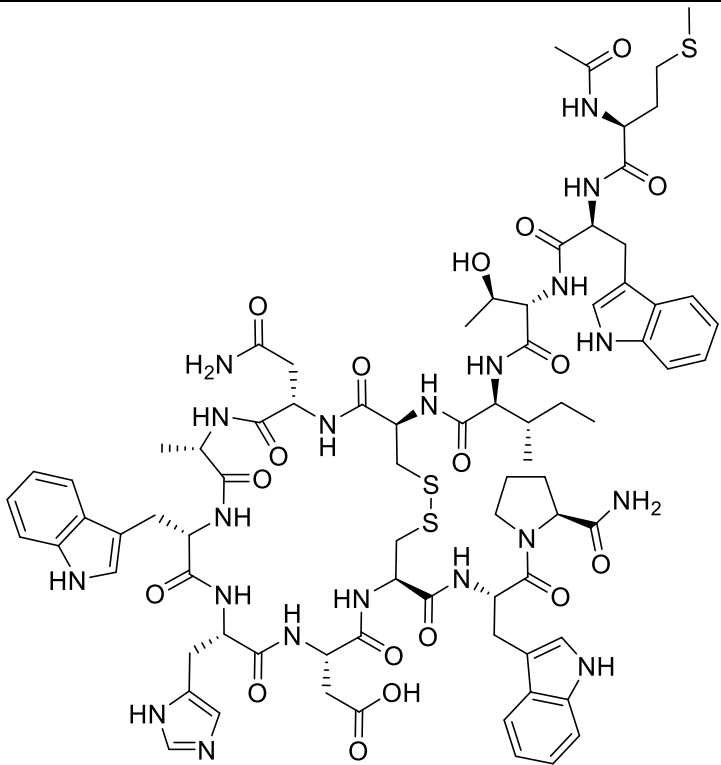
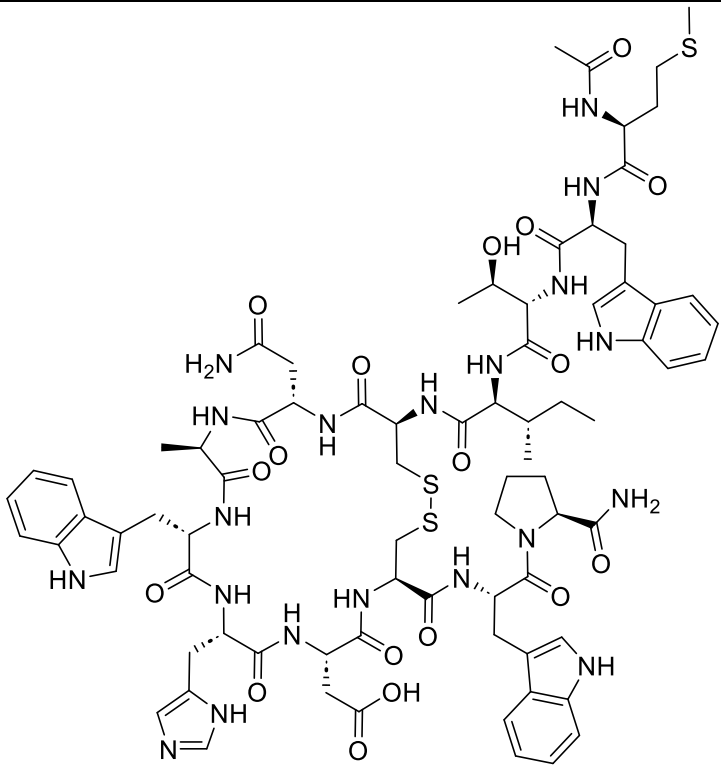

$$\text{C}_{83}\text{H}_{109}\text{N}_{21}\text{O}_{19}\text{S}_3$$

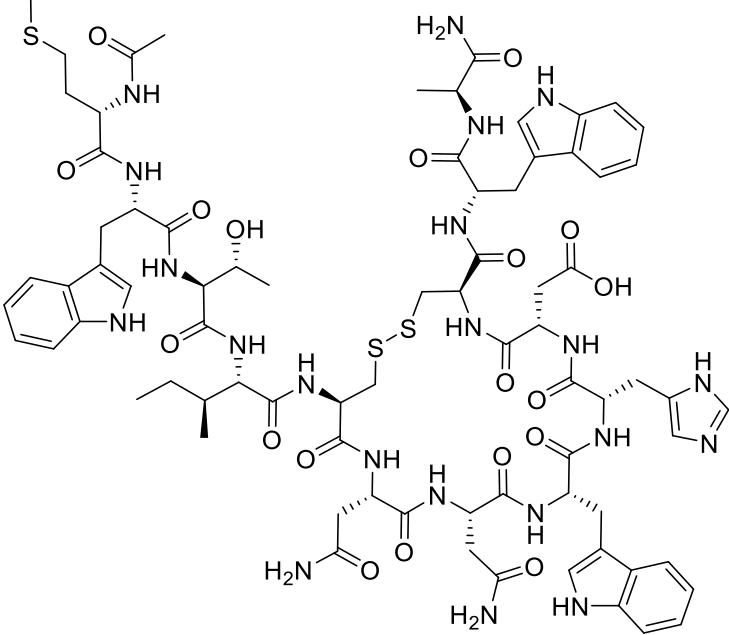
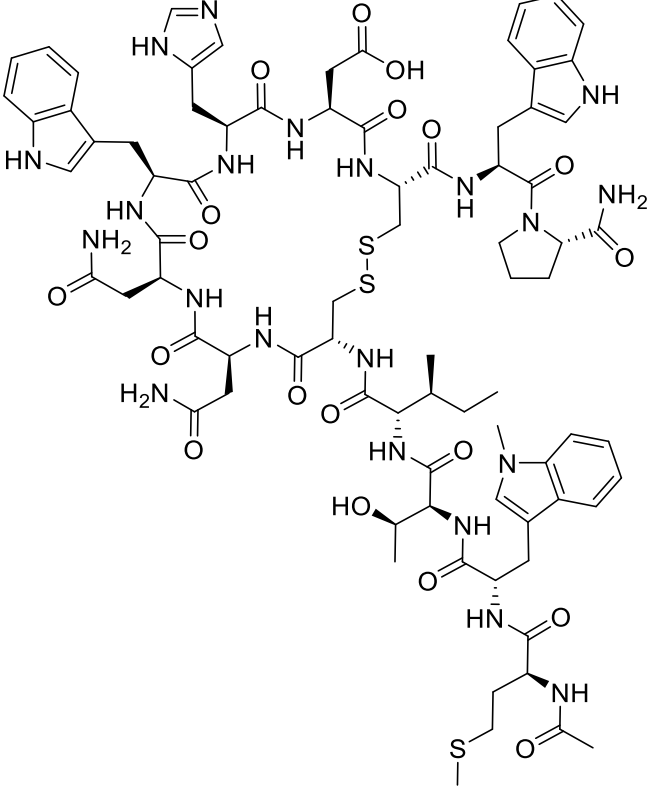
31

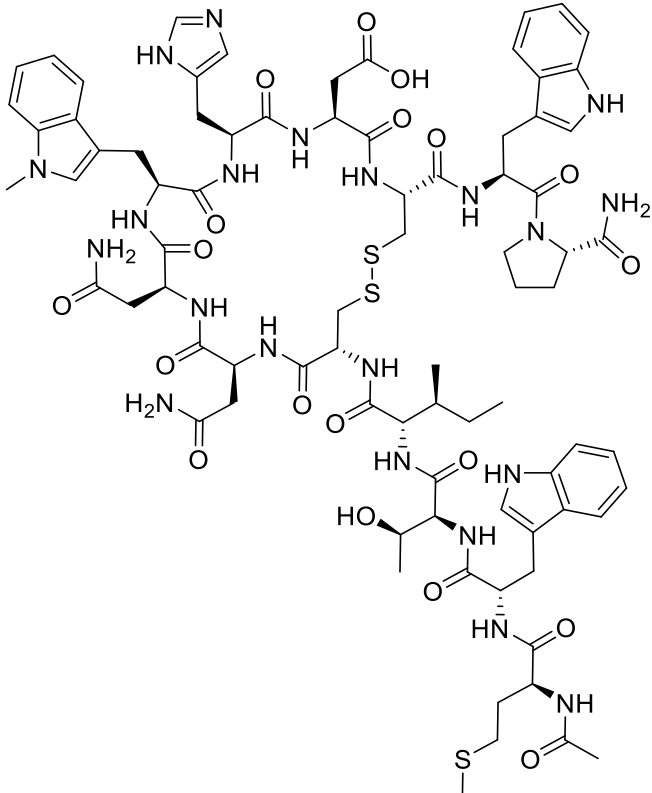
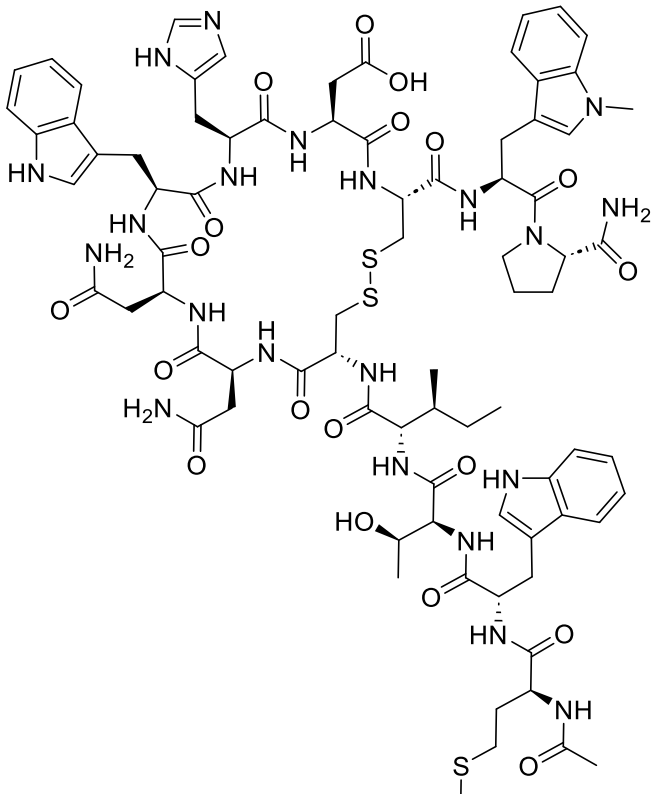
 <chem>C80H103N21O19S3</chem>	32
 <chem>C73H91N21O18S2</chem>	33

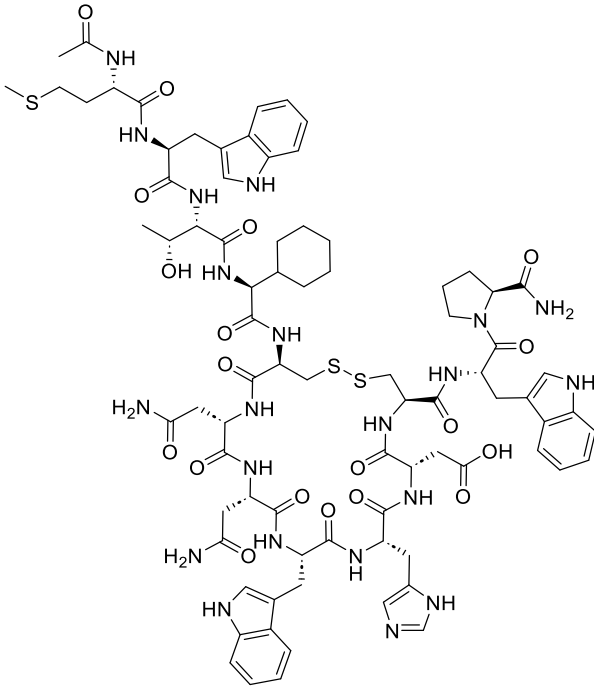
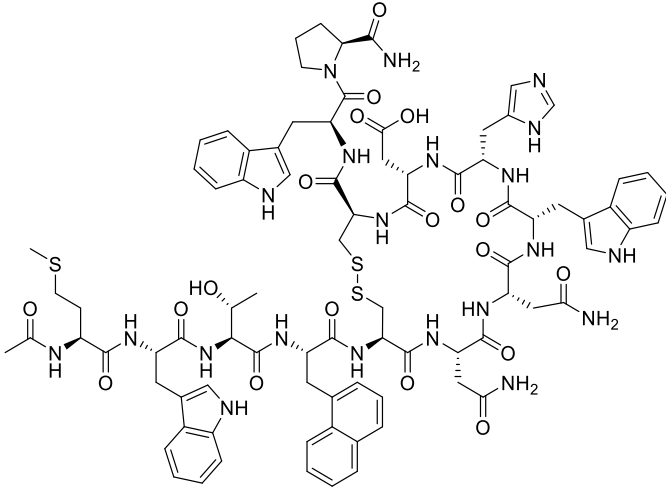
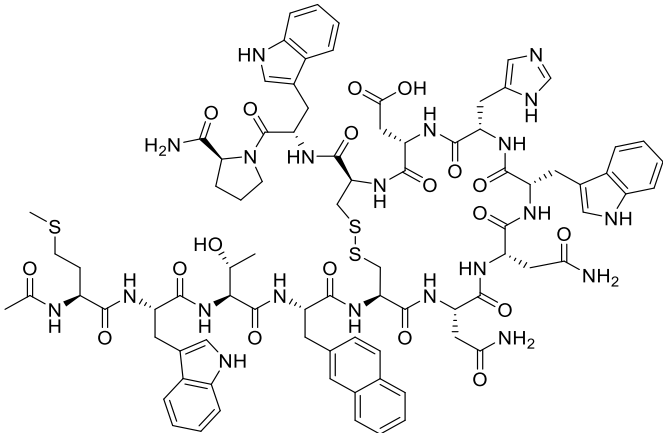
 $C_{71}H_{96}N_{20}O_{19}S_3$	34
 $C_{71}H_{96}N_{20}O_{19}S_3$	35

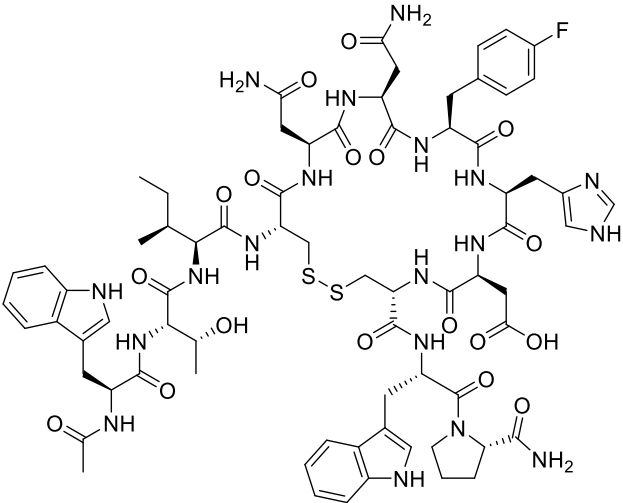
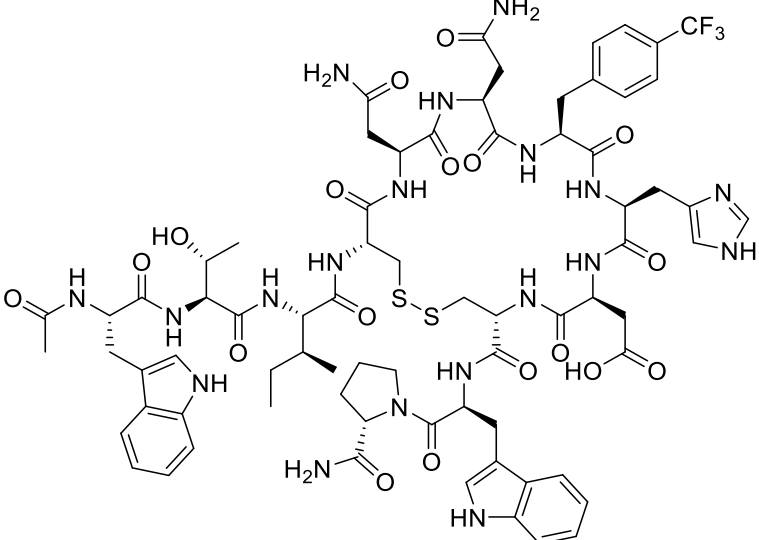
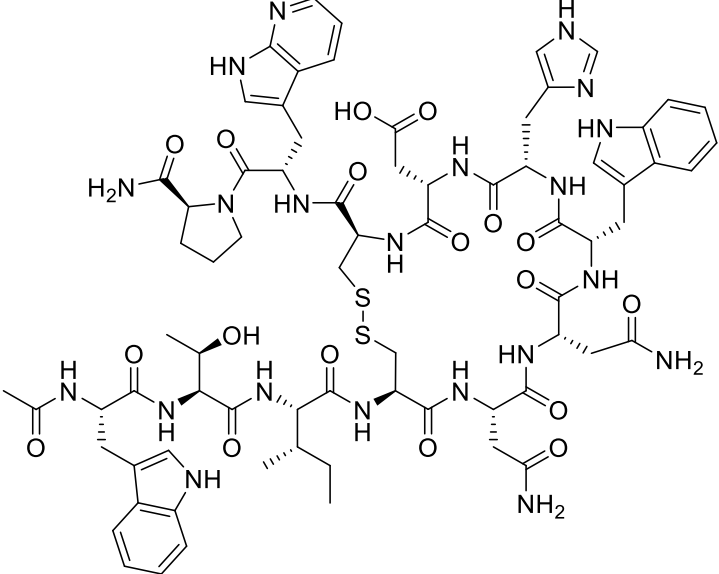
 <chem>C76H99N19O19S3</chem>	36
 <chem>C78H101N21O17S3</chem>	37

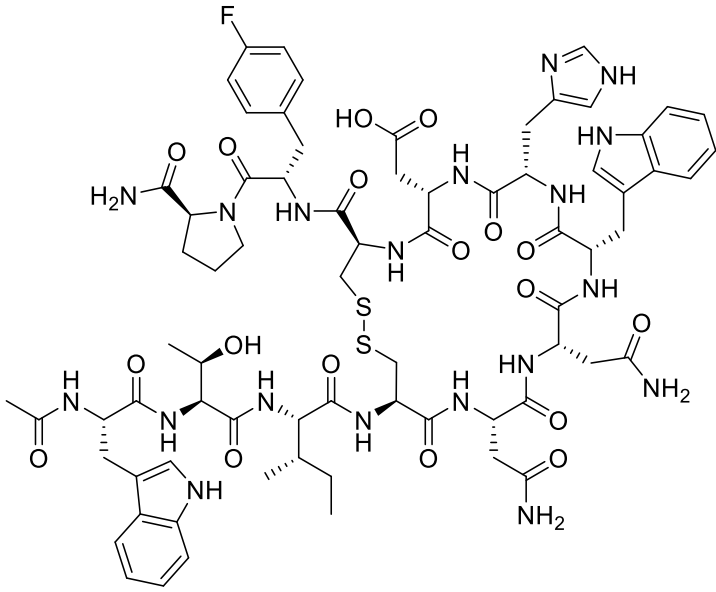
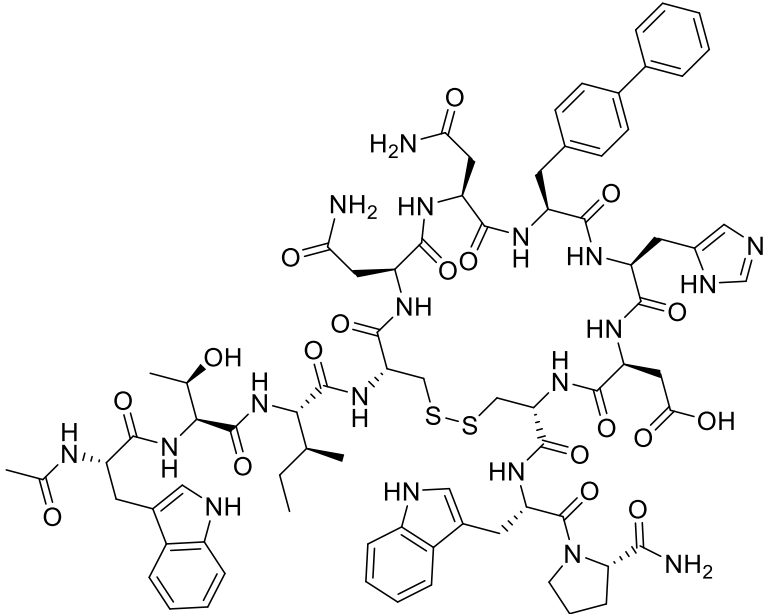
 <chem>C78H100N20O18S3</chem>	38
 <chem>C78H100N20O18S3</chem>	39

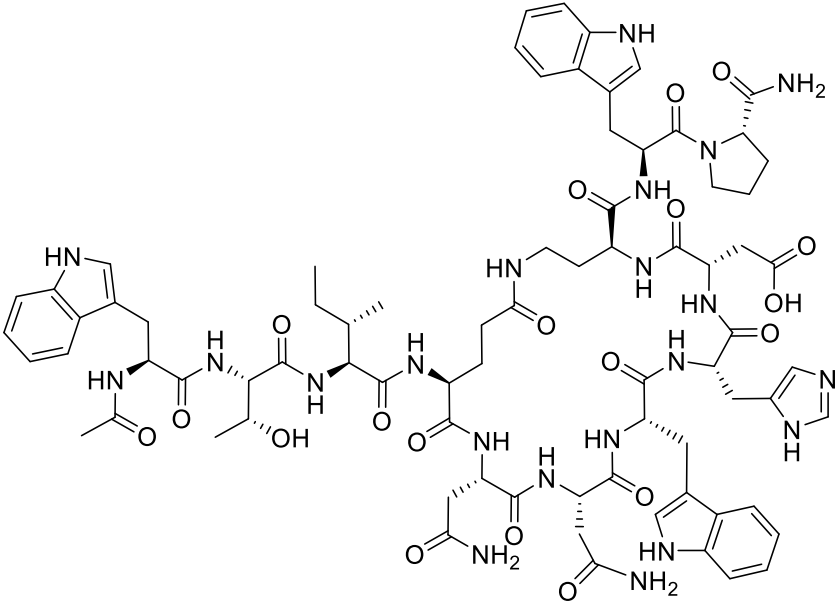
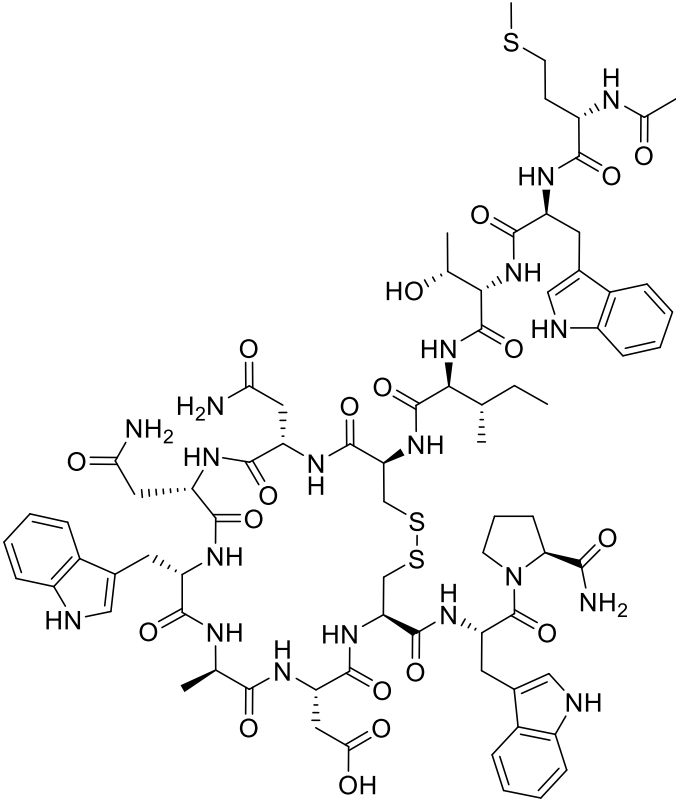
 <chem>C77H99N21O19S3</chem>	40
 <chem>C80H103N21O19S3</chem>	41

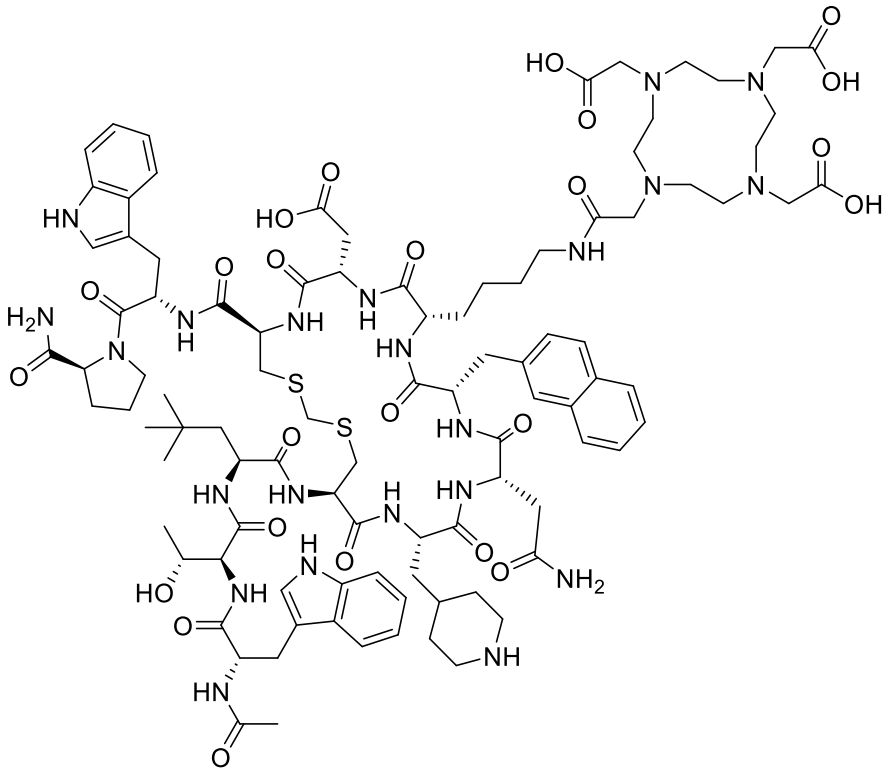
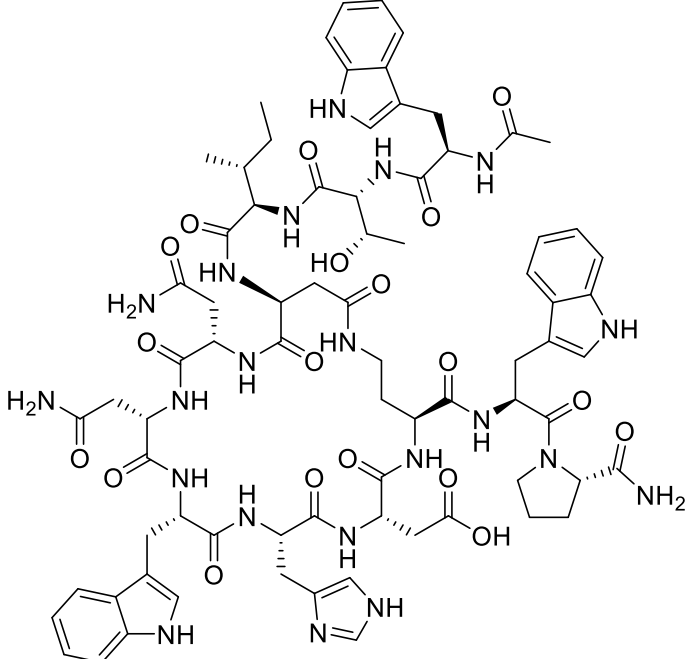
 <chem>C80H103N21O19S3</chem>	42
 <chem>C80H103N21O19S3</chem>	43

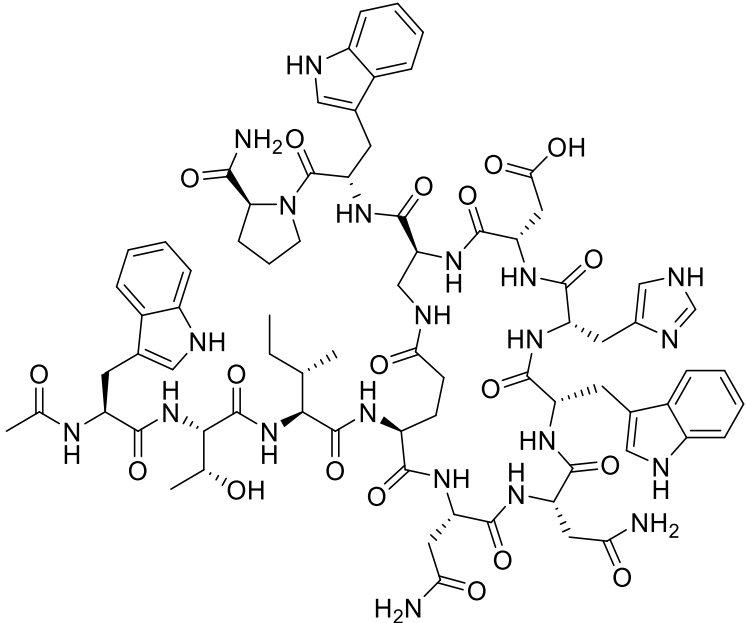
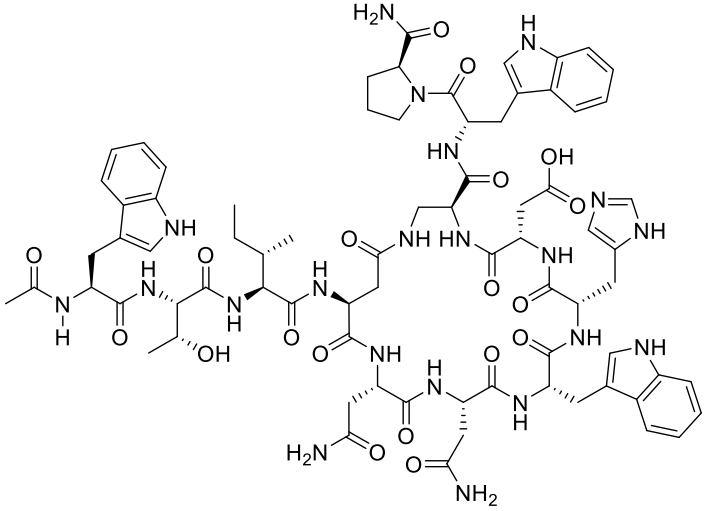
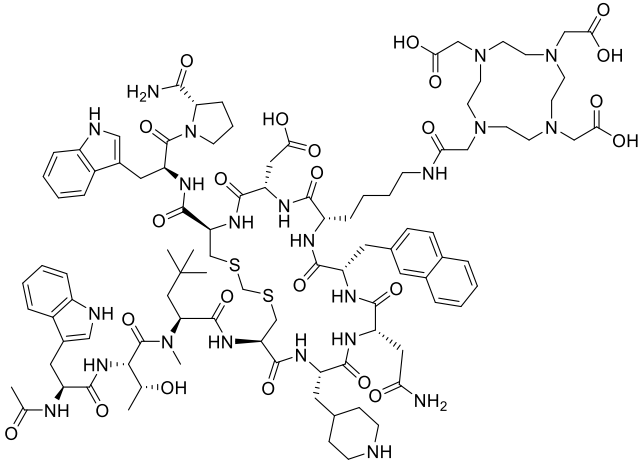
 <chem>C81H103N21O19S3</chem>	44
 <chem>C86H101N21O19S3</chem>	45
 <chem>C86H101N21O19S3</chem>	46

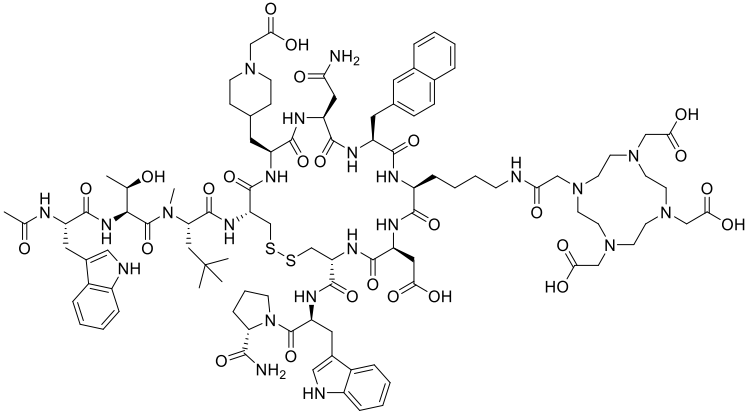
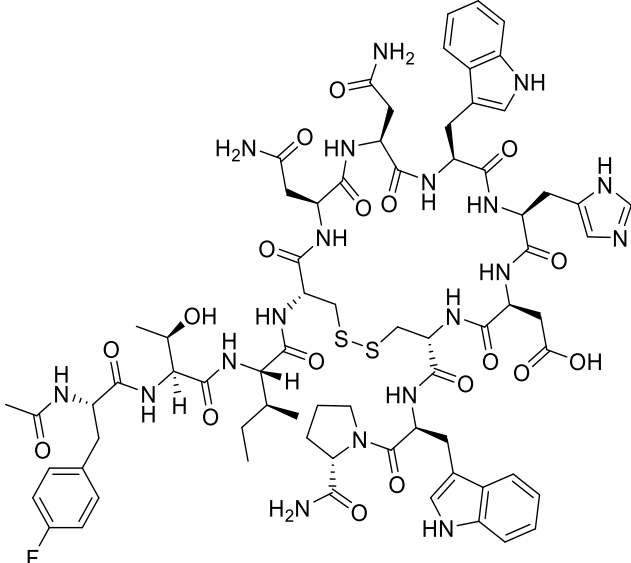
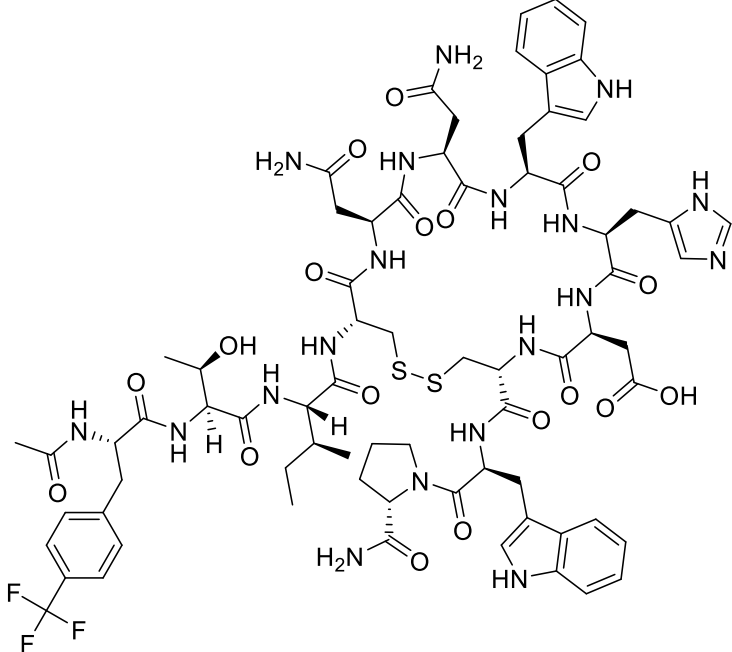
 <chem>C72H90FN19O18S2</chem>	49
 <chem>C73H90F3N19O18S2</chem>	50
 <chem>C73H91N21O18S2</chem>	51

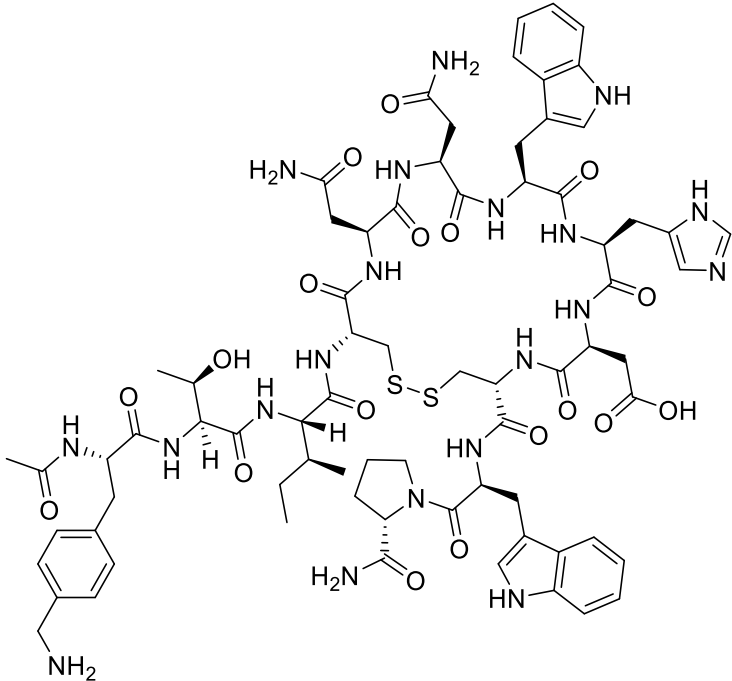
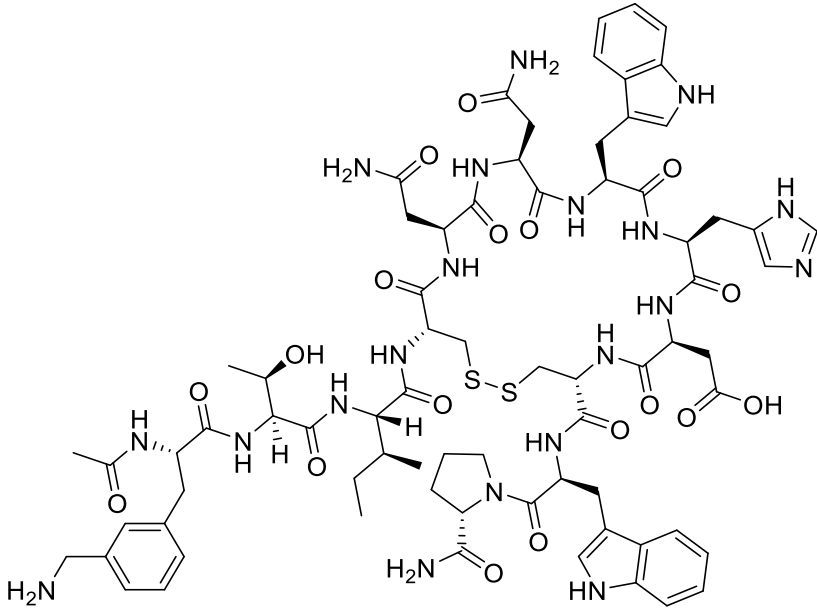
 <chem>C72H90FN19O18S2</chem>	52
 <chem>C78H95N19O18S2</chem>	53

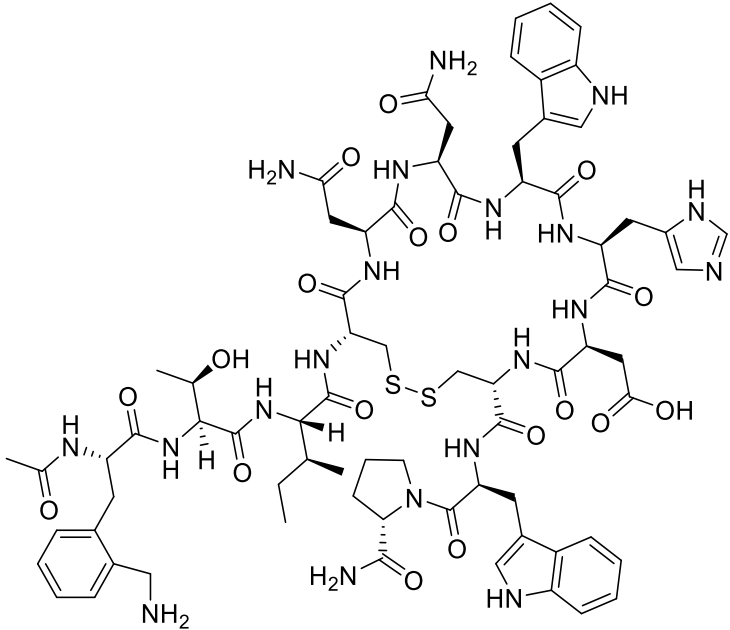
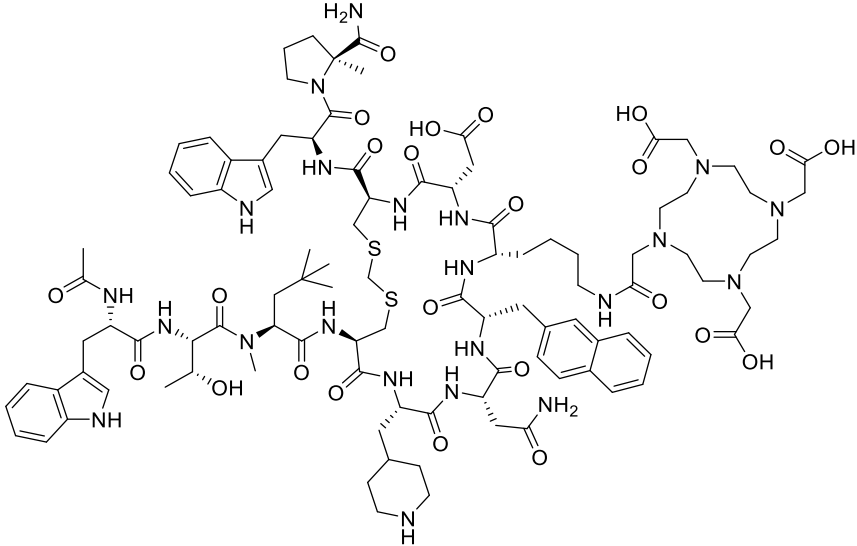
 <chem>C77H97N21O19</chem>	71
 <chem>C76H99N19O19S3</chem>	72

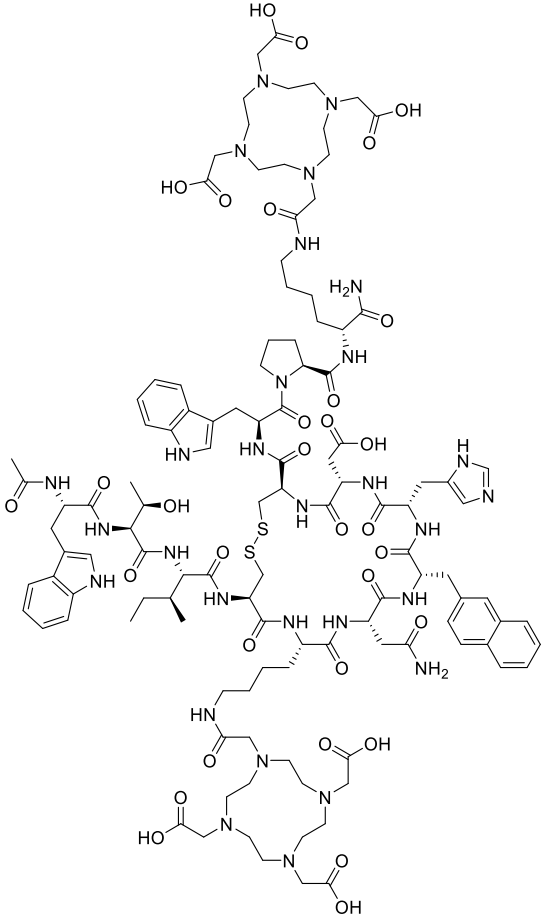
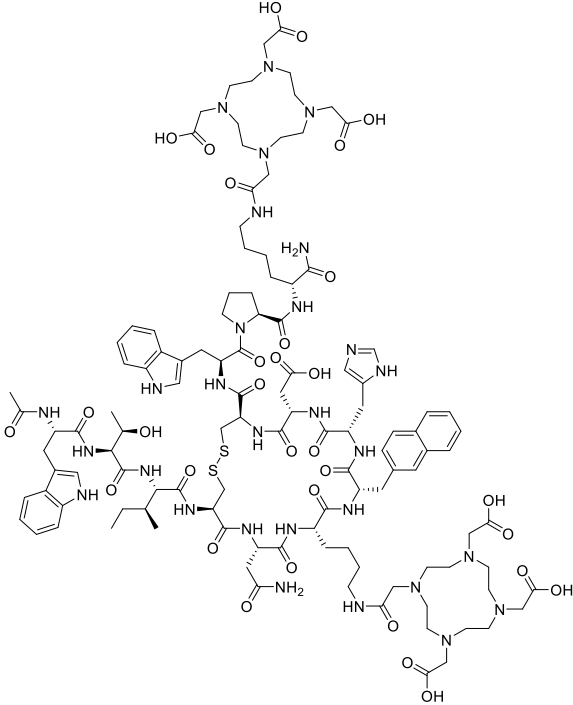
 <chem>C98H136N22O24S2</chem>	94
 <chem>C76H95N21O19</chem>	95

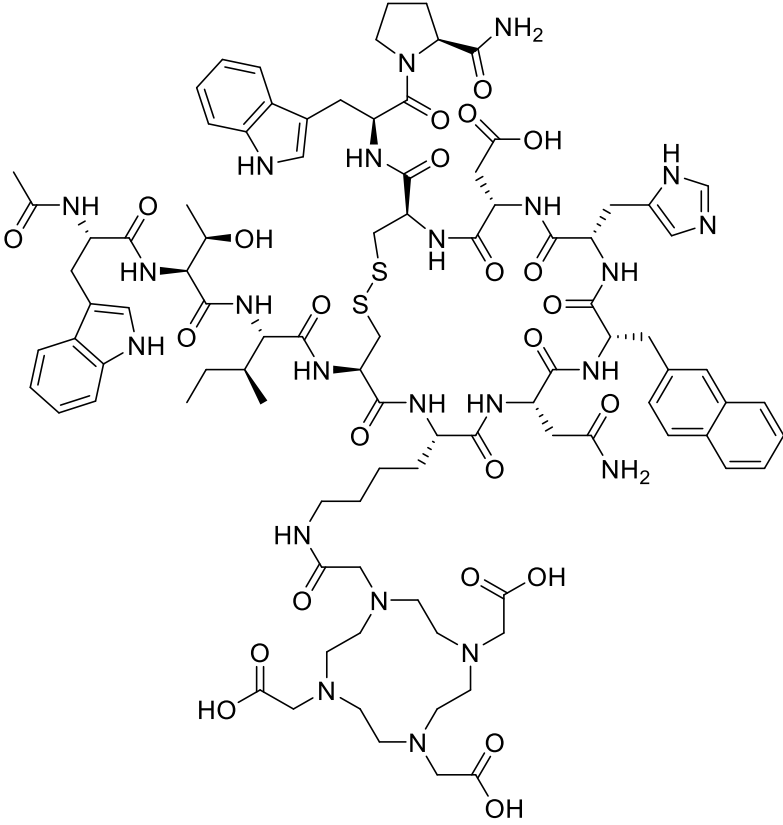
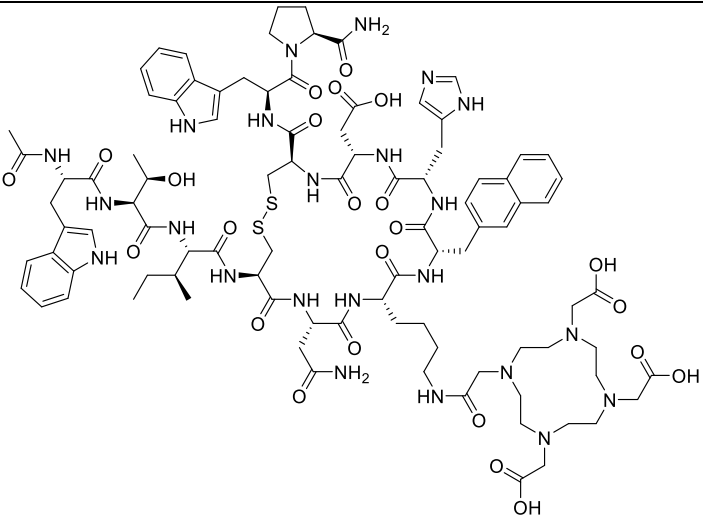
 <chem>C76H95N21O19</chem>	99
 <chem>C75H93N21O19</chem>	120
 <chem>C99H138N22O24S2</chem>	153

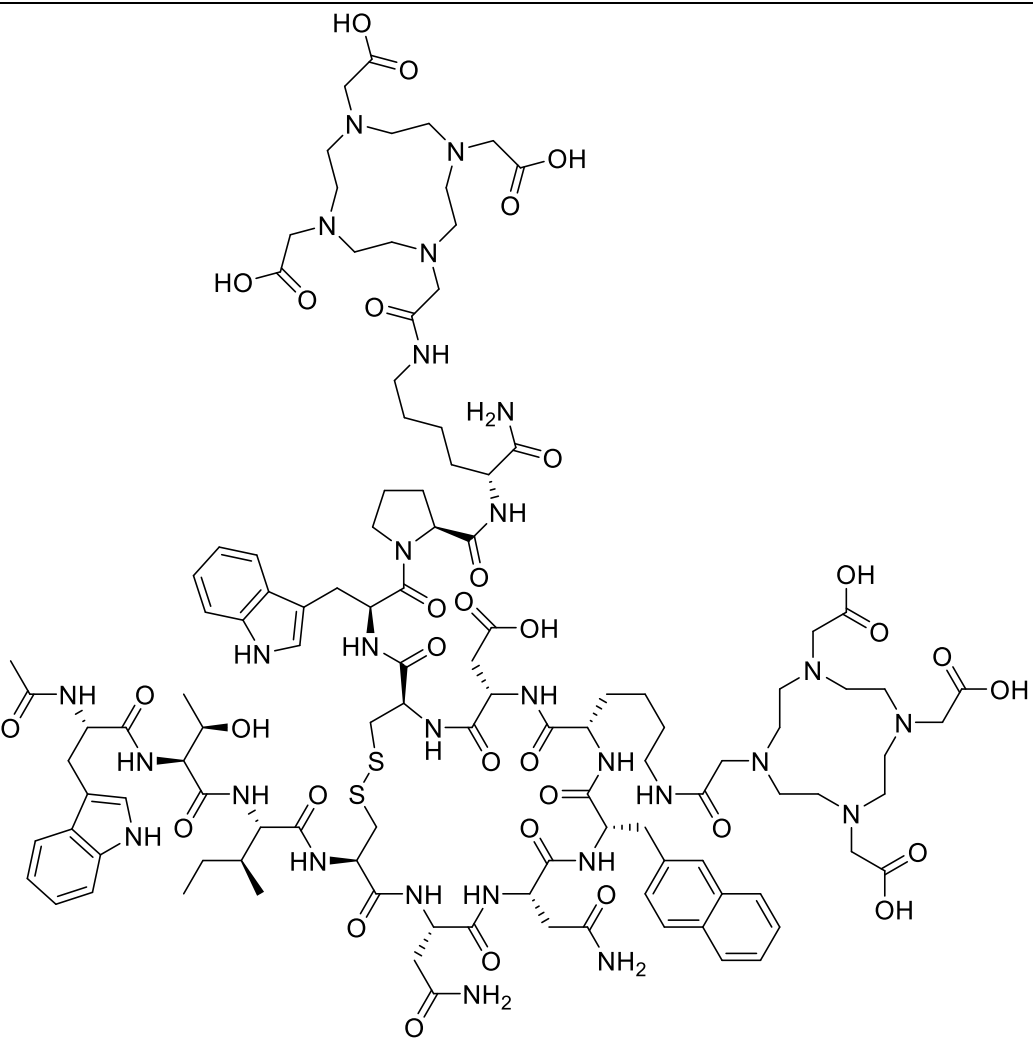
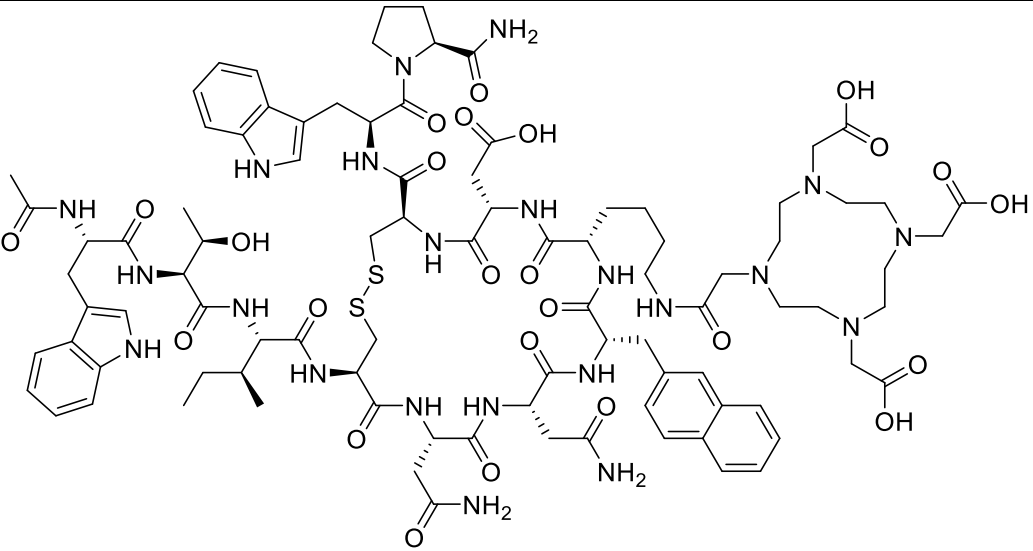
 <chem>C100H138N22O26S2</chem>	154
 <chem>C72H90FN19O18S2</chem>	214
 <chem>C73H90F3N19O18S2</chem>	215

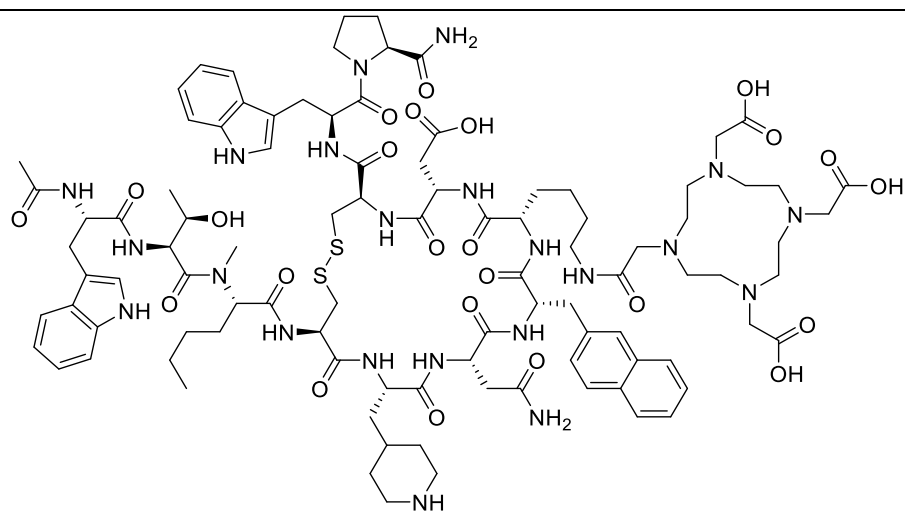
 $C_{73}H_{94}N_{20}O_{18}S_2$	216
 $C_{73}H_{94}N_{20}O_{18}S_2$	217

 $C_{73}H_{94}N_{20}O_{18}S_2$	218
 $C_{100}H_{140}N_{22}O_{24}S_2$	236

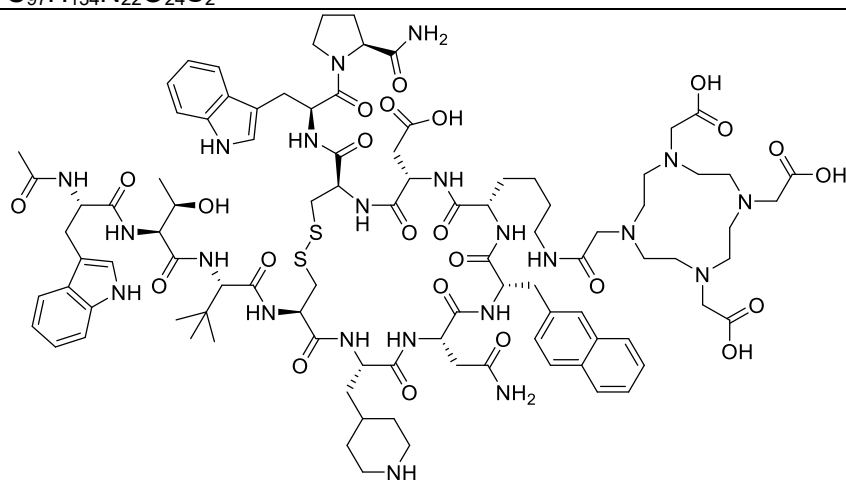
 Chemical structure of compound 247, a complex molecule featuring a central macrocyclic core with multiple amide, ester, and carboxylic acid groups. It includes a 1,2,3,4,5,6-hexakis(methylene)octahydrophthalazine-1,4,6-tricarboxylic acid moiety at the top and a 1,2,3,4,5,6-hexakis(methylene)octahydrophthalazine-1,4,6-tricarboxylic acid moiety at the bottom. The central part contains a 1,2,3,4,5,6-hexakis(methylene)octahydrophthalazine-1,4,6-tricarboxylic acid moiety and a 1,2,3,4,5,6-hexakis(methylene)octahydrophthalazine-1,4,6-tricarboxylic acid moiety. $C_{116}H_{163}N_{29}O_{32}S_2$	247
 Chemical structure of compound 248, a complex molecule featuring a central macrocyclic core with multiple amide, ester, and carboxylic acid groups. It includes a 1,2,3,4,5,6-hexakis(methylene)octahydrophthalazine-1,4,6-tricarboxylic acid moiety at the top and a 1,2,3,4,5,6-hexakis(methylene)octahydrophthalazine-1,4,6-tricarboxylic acid moiety at the bottom. The central part contains a 1,2,3,4,5,6-hexakis(methylene)octahydrophthalazine-1,4,6-tricarboxylic acid moiety and a 1,2,3,4,5,6-hexakis(methylene)octahydrophthalazine-1,4,6-tricarboxylic acid moiety. $C_{116}H_{163}N_{29}O_{32}S_2$	248

 <chem>C94H125N23O24S2</chem>	249
 <chem>C94H125N23O24S2</chem>	250

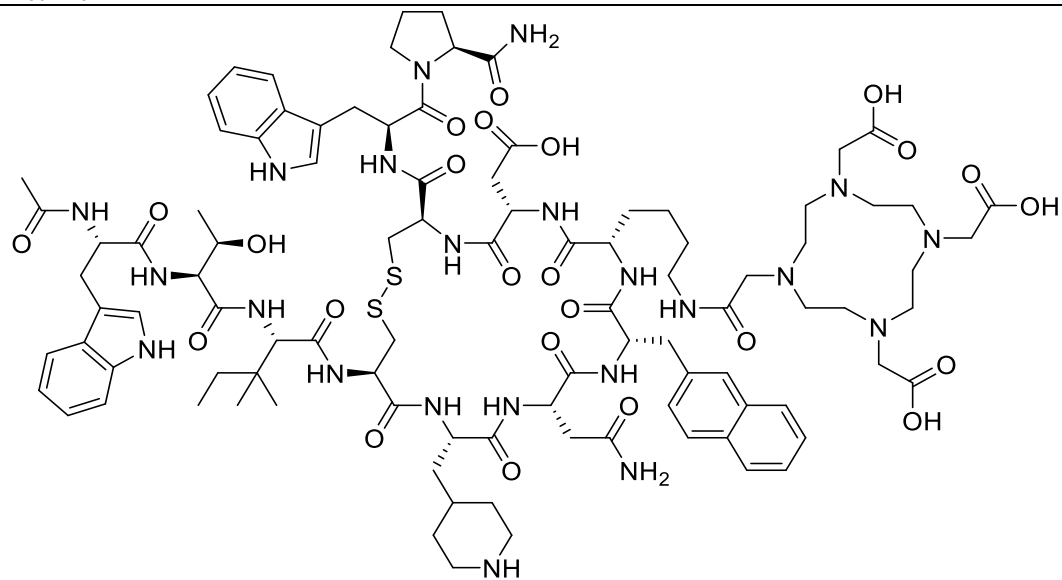
 <chem>C114H162N28O33S2</chem>	253
 <chem>C92H124N22O25S2</chem>	254


$$\text{C}_{97}\text{H}_{134}\text{N}_{22}\text{O}_{24}\text{S}_2$$

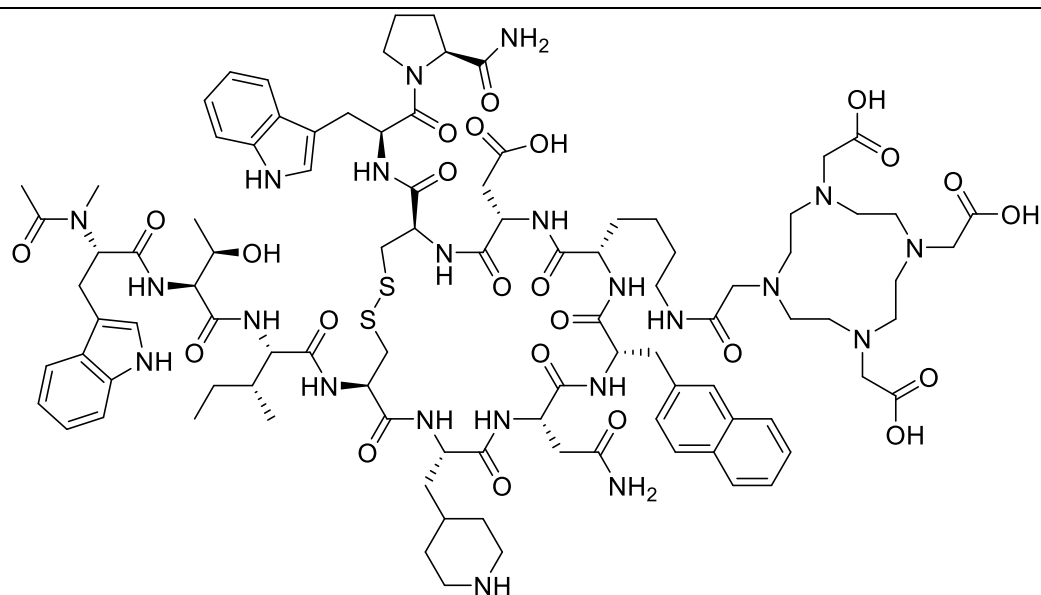
300


$$\text{C}_{96}\text{H}_{132}\text{N}_{22}\text{O}_{24}\text{S}_2$$

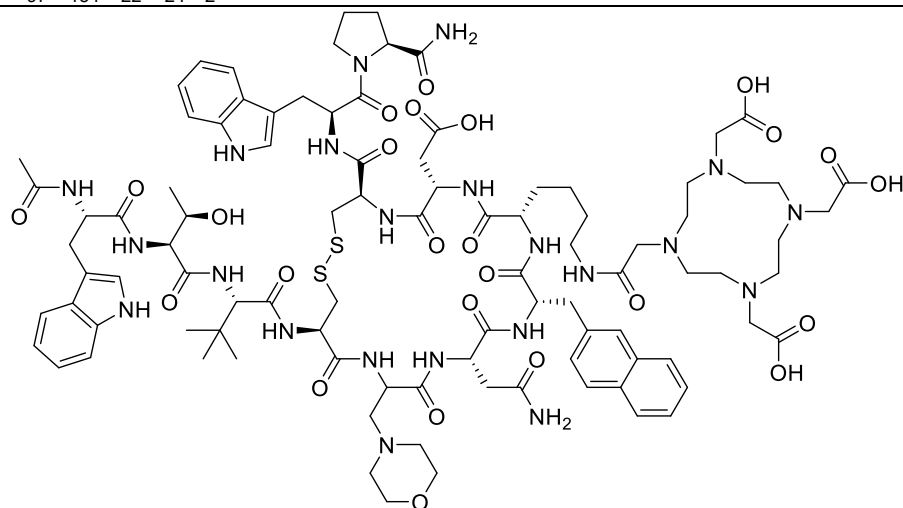
301


$$\text{C}_{98}\text{H}_{136}\text{N}_{22}\text{O}_{24}\text{S}_2$$

302

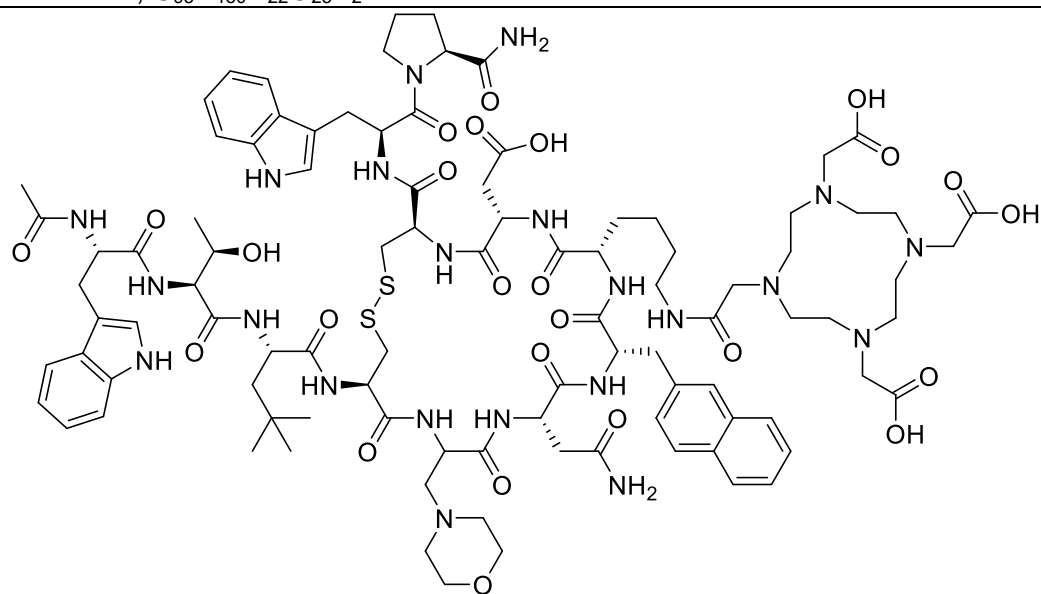

$$\text{C}_{97}\text{H}_{134}\text{N}_{22}\text{O}_{24}\text{S}_2$$

303



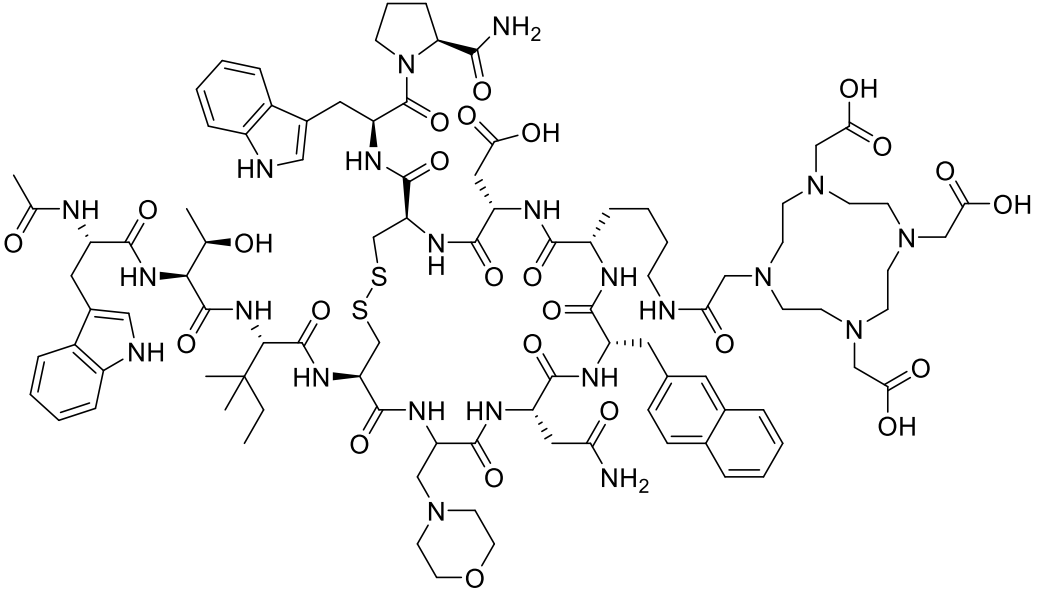
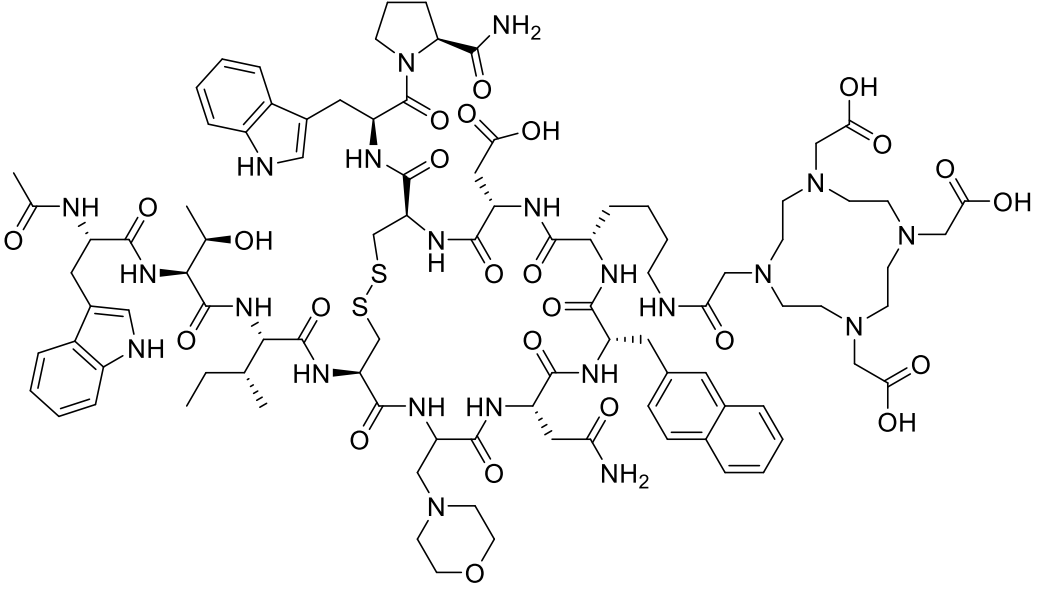
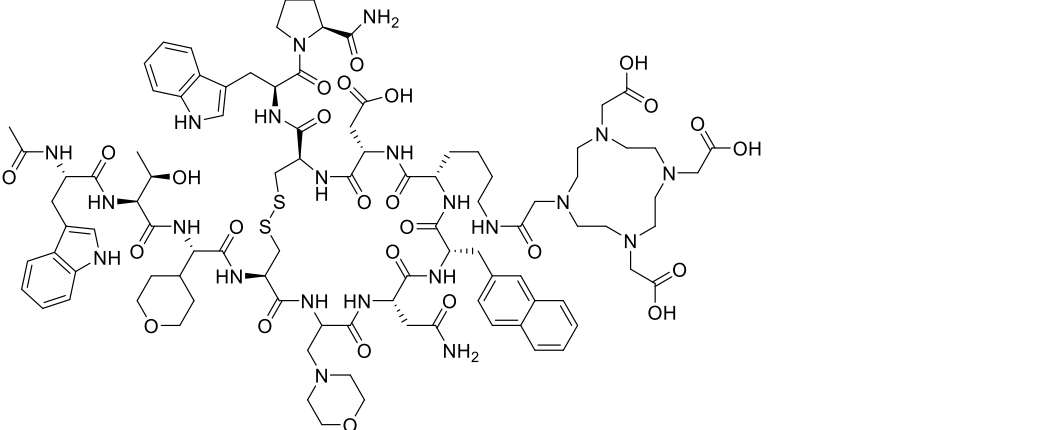
Isómero 1, C₉₅H₁₃₀N₂₂O₂₅S₂

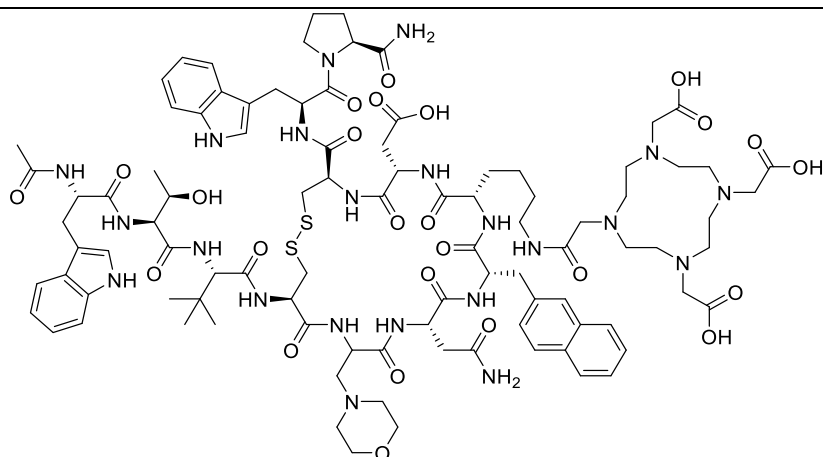
304



Isómero 1, C₉₆H₁₃₂N₂₂O₂₅S₂

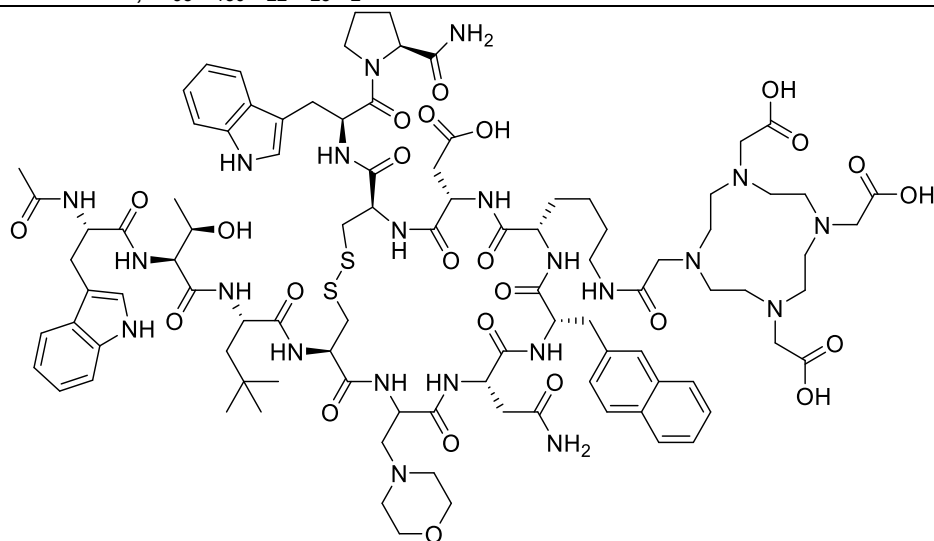
305

	306
	307
	308



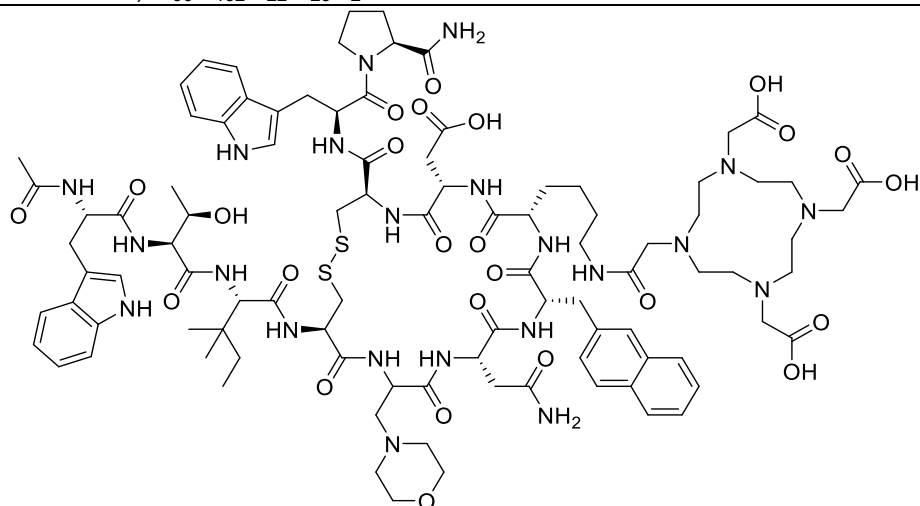
309

Isómero 2, C₉₅H₁₃₀N₂₂O₂₅S₂



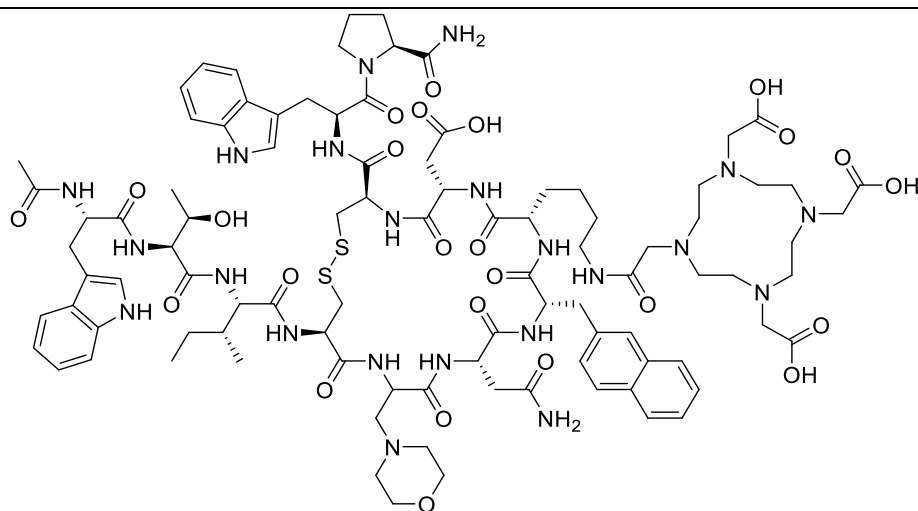
310

Isómero 2, C₉₆H₁₃₂N₂₂O₂₅S₂



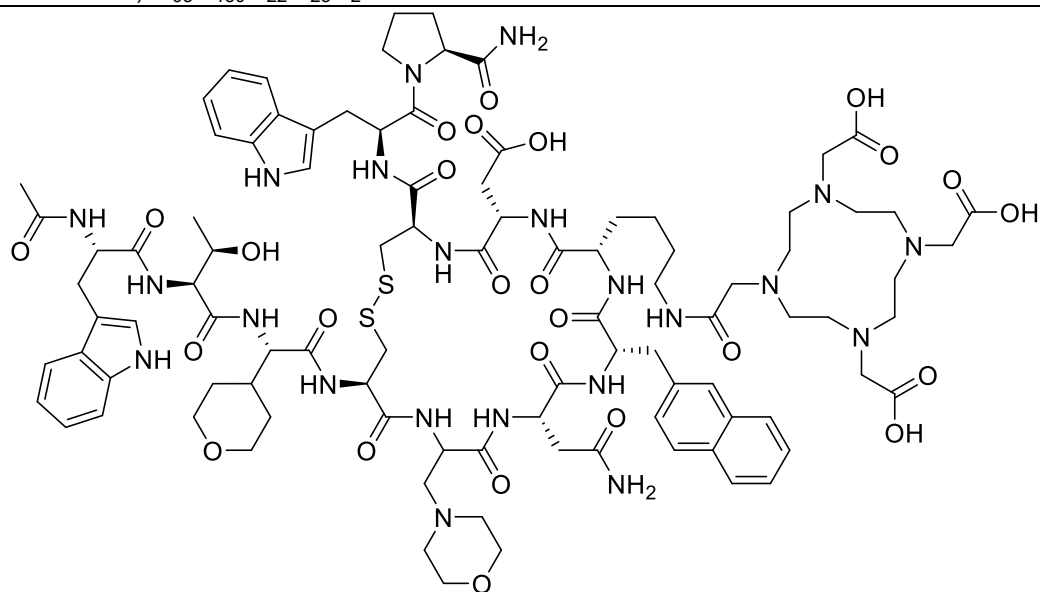
311

Isómero 2, C₉₆H₁₃₂N₂₂O₂₅S₂



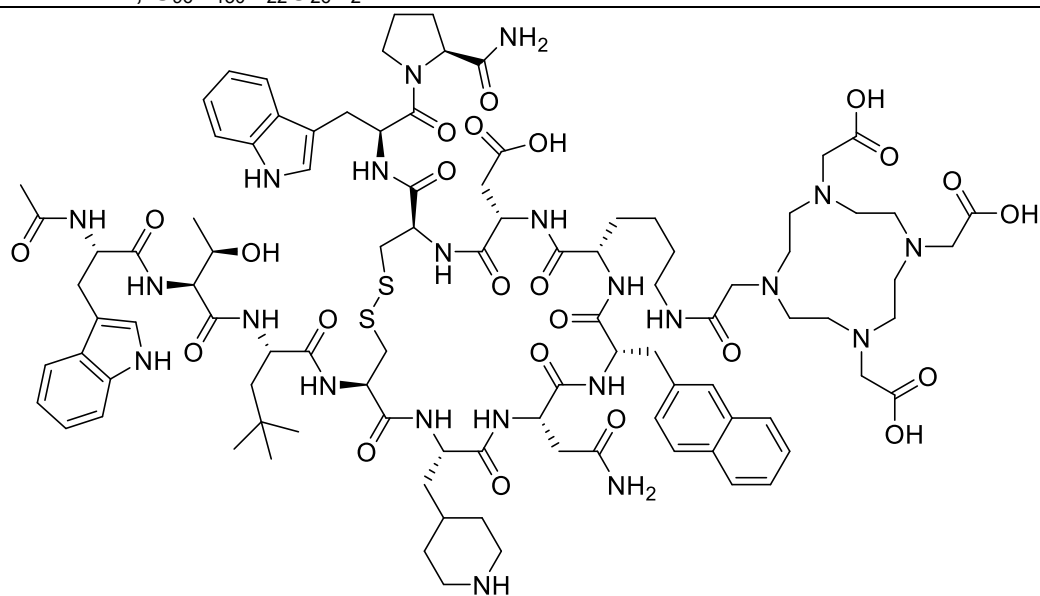
312

Isómero 2, C₉₅H₁₃₀N₂₂O₂₅S₂



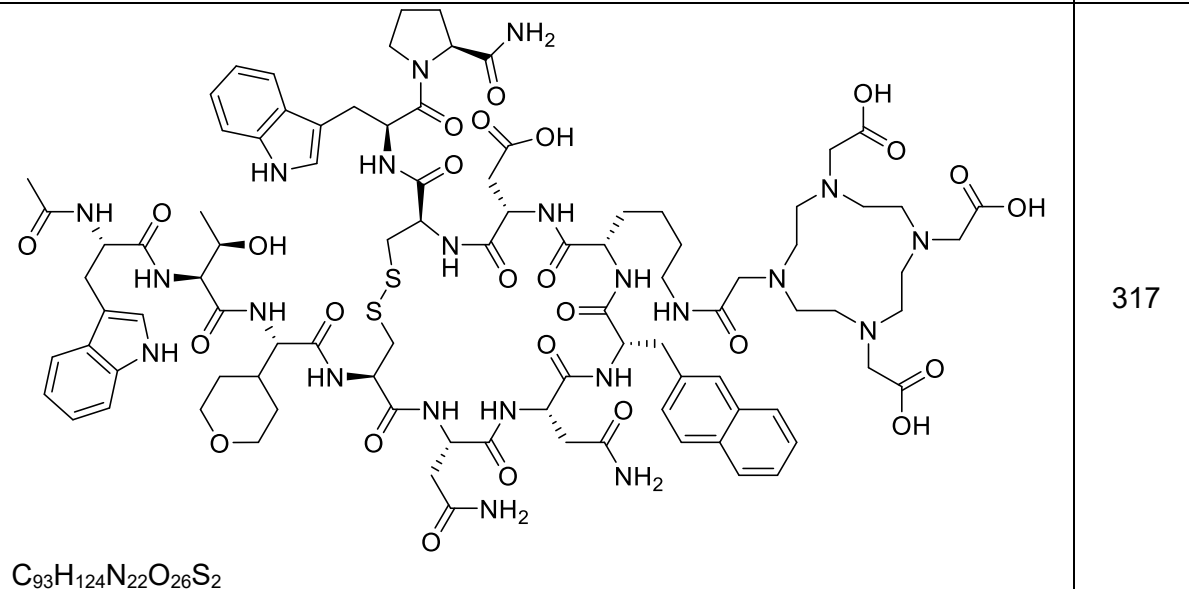
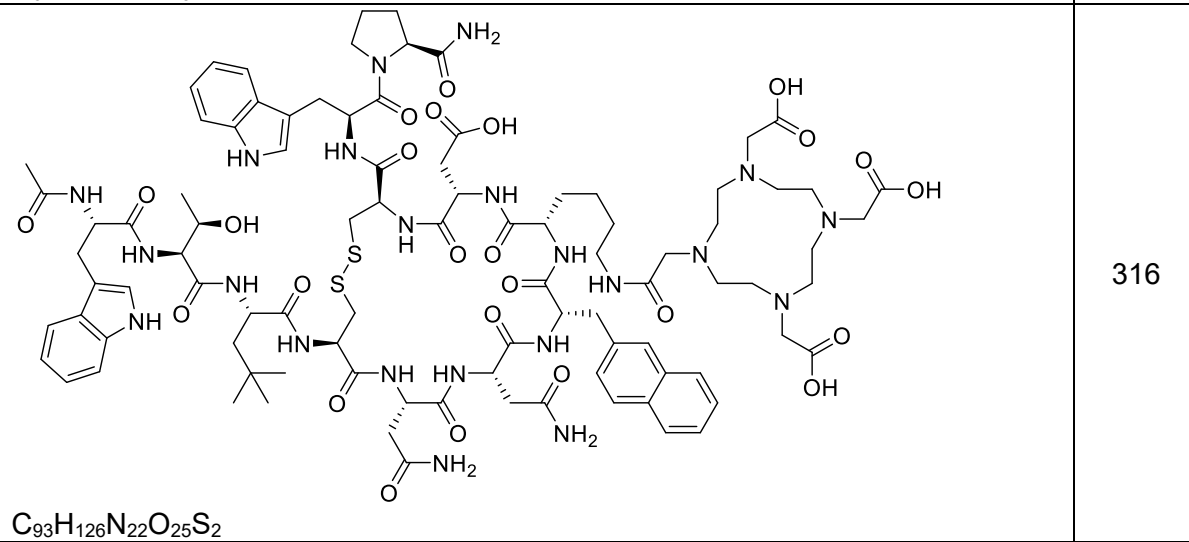
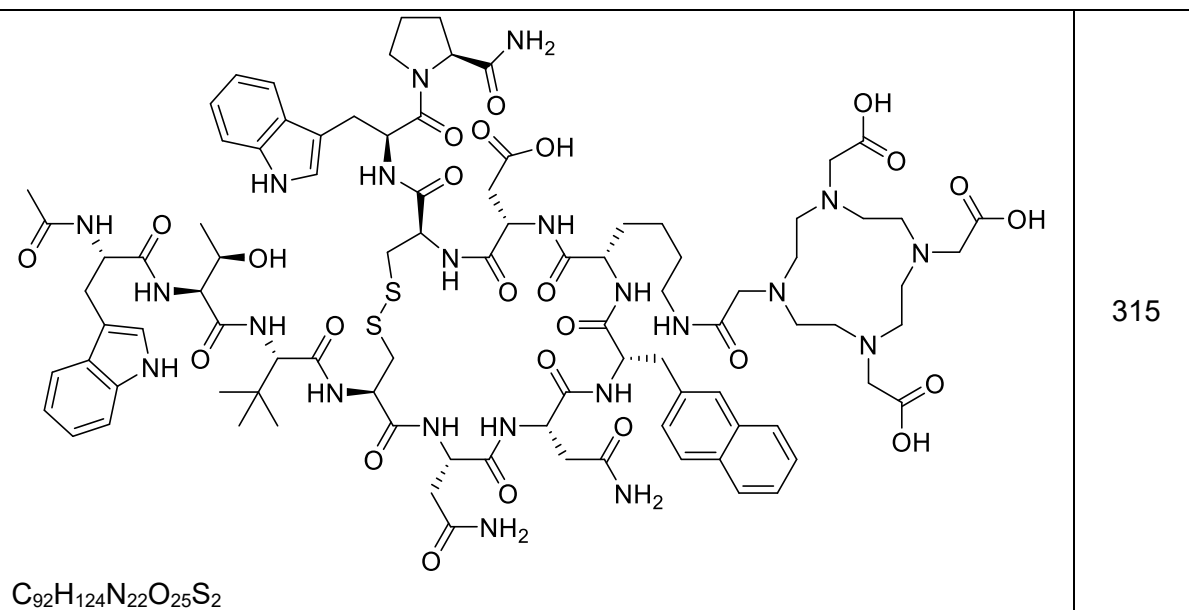
313

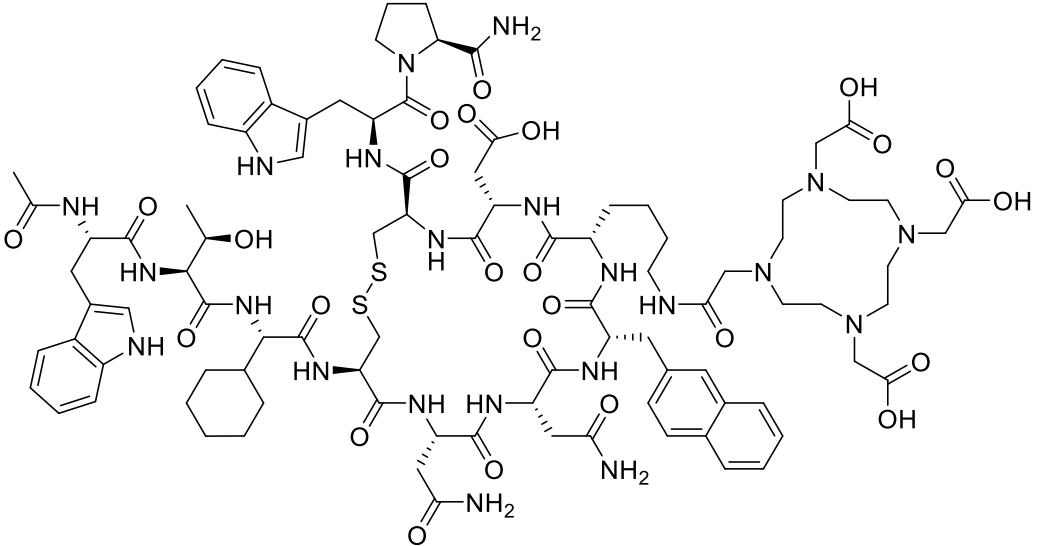
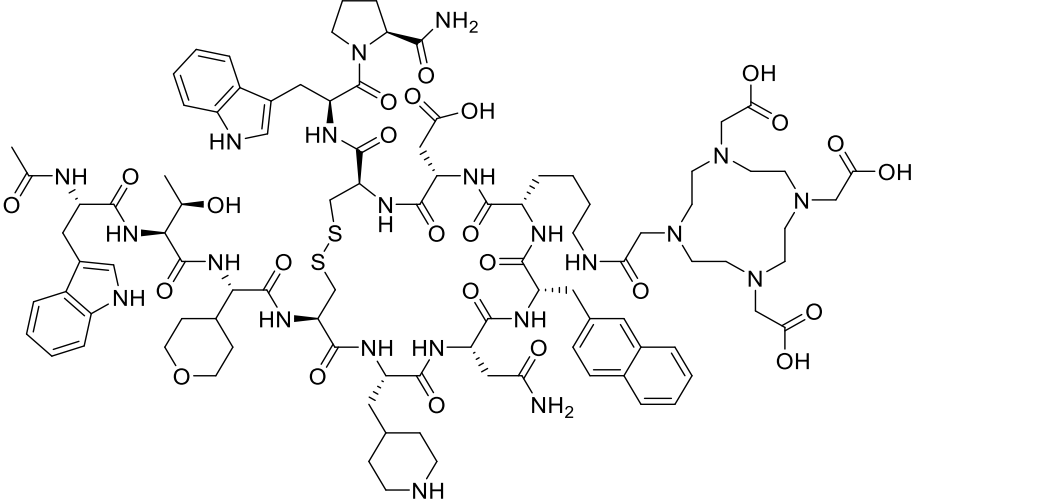
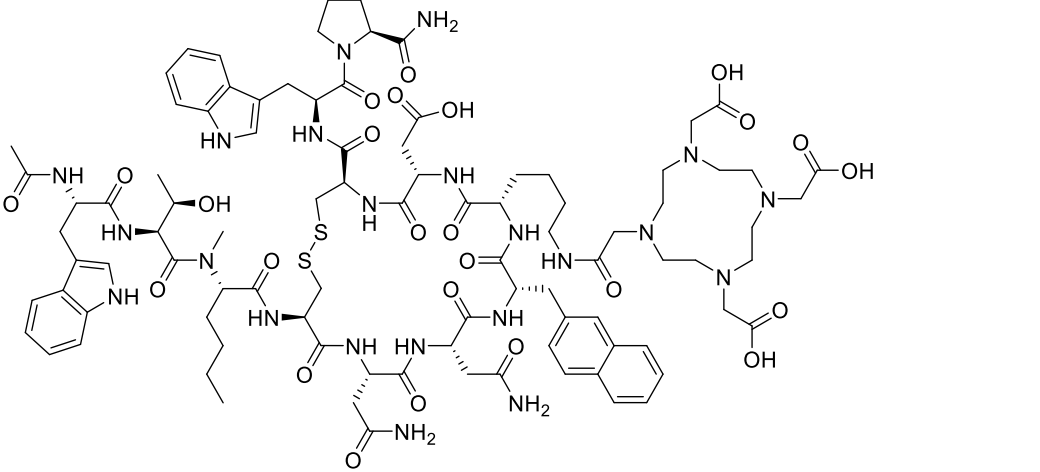
Isómero 2, C₉₆H₁₃₀N₂₂O₂₆S₂

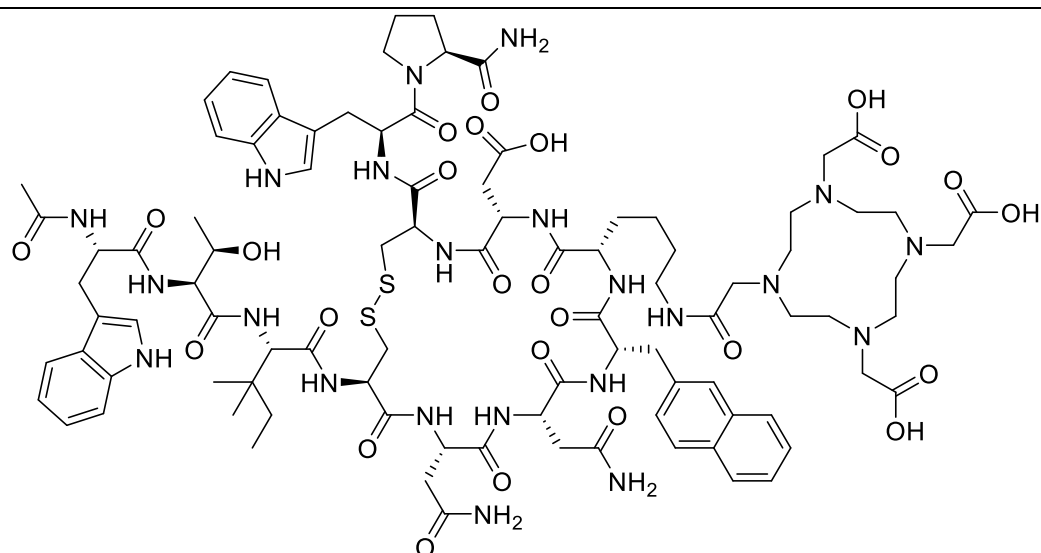


314

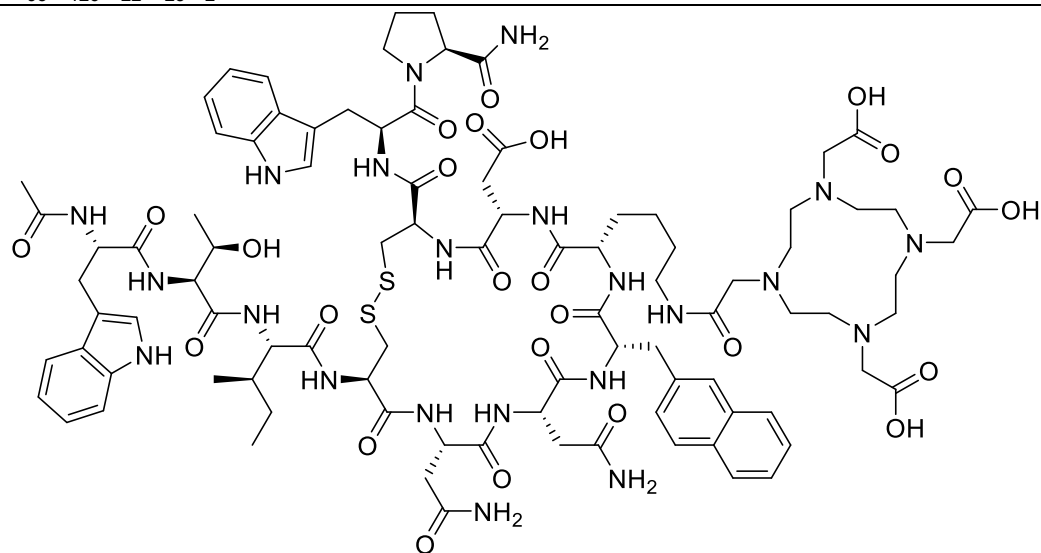
$$\text{C}_{97}\text{H}_{134}\text{N}_{22}\text{O}_{24}\text{S}_2$$



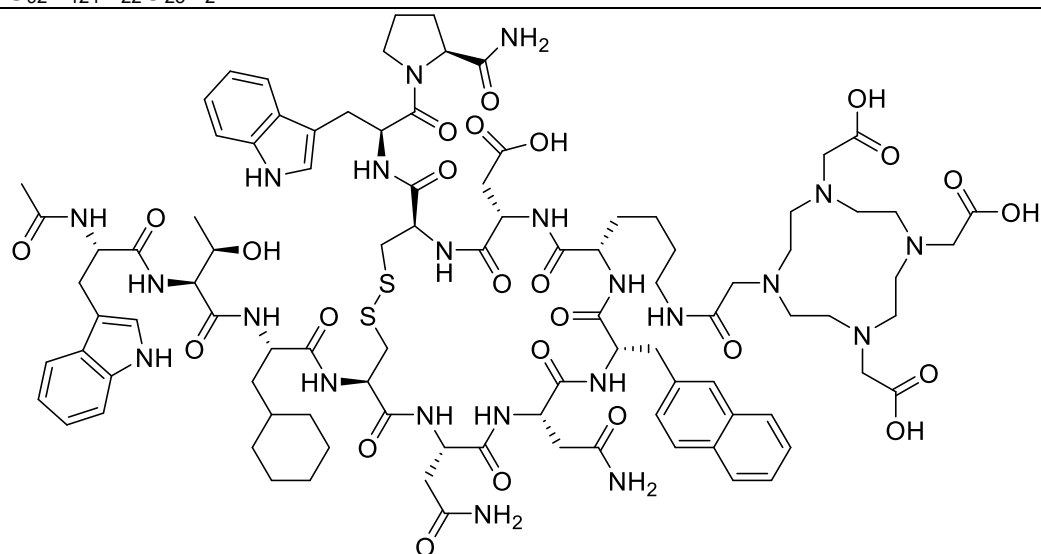
 <chem>C94H126N22O25S2</chem>	318
 <chem>C97H132N22O25S2</chem>	319
 <chem>C93H126N22O25S2</chem>	320



321

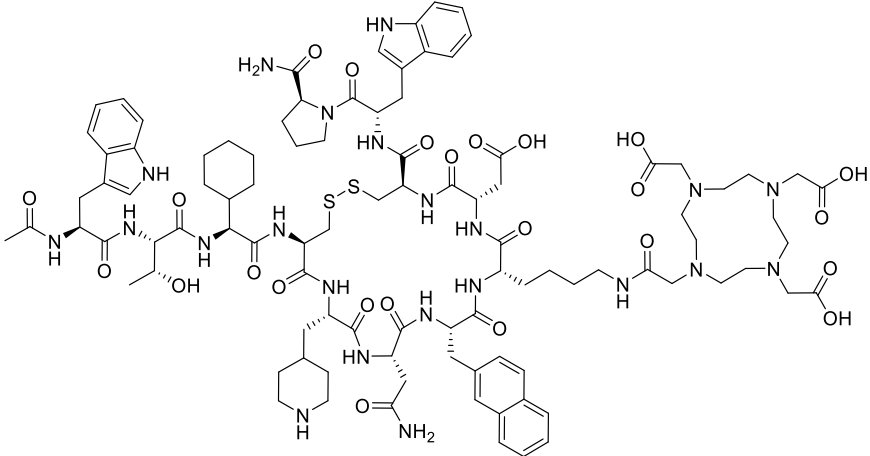
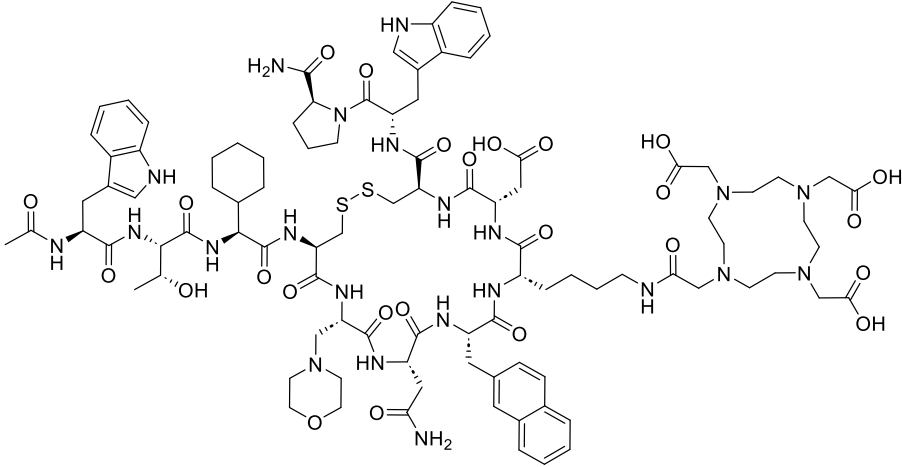
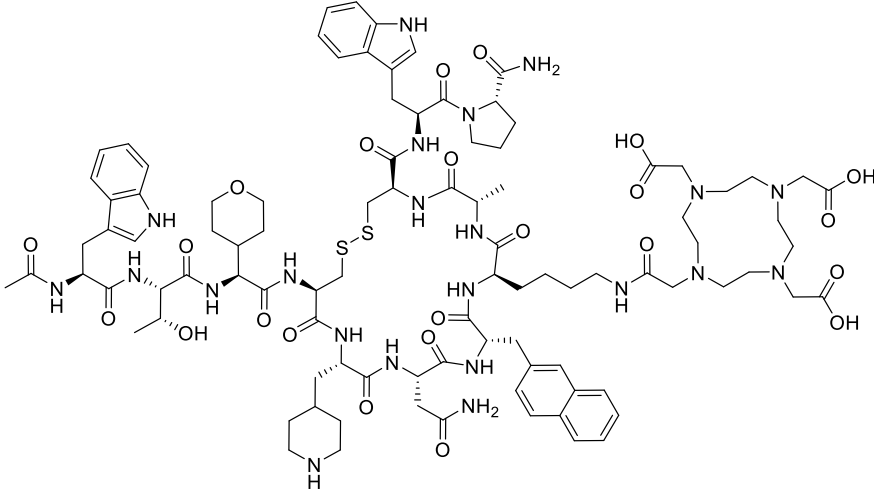
$$\text{C}_{93}\text{H}_{126}\text{N}_{22}\text{O}_{25}\text{S}_2$$


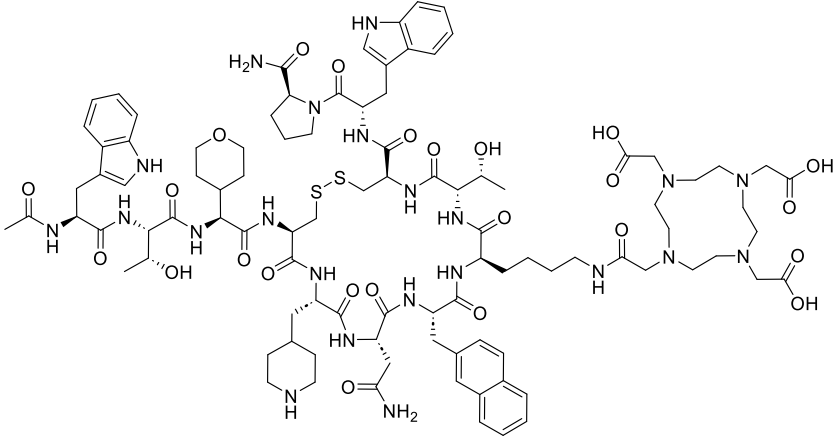
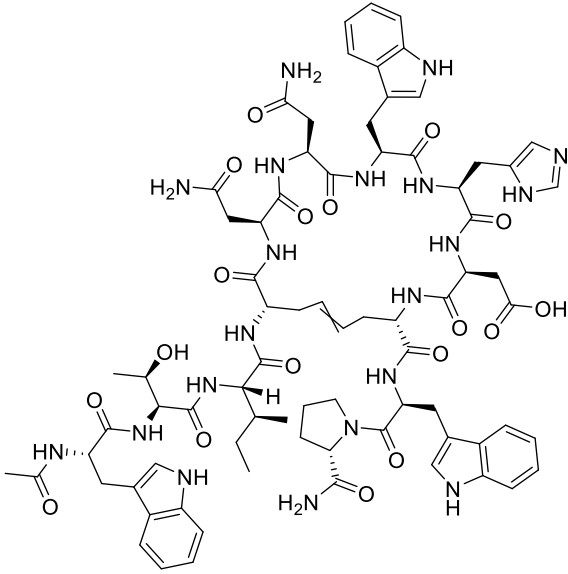
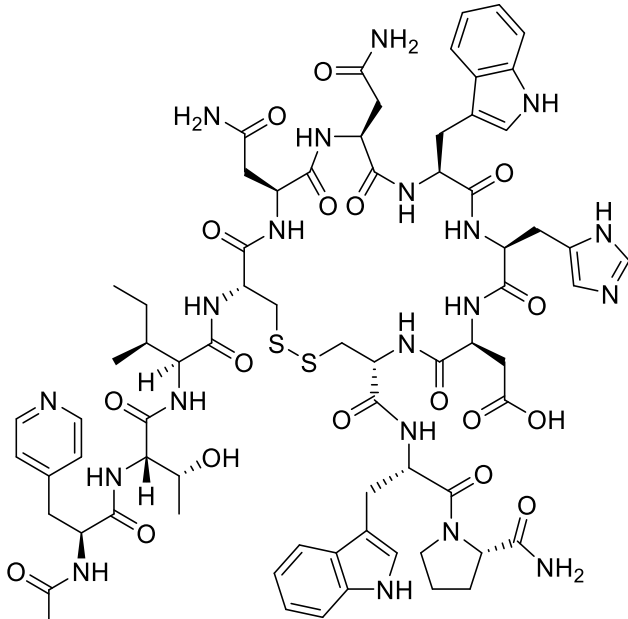
322

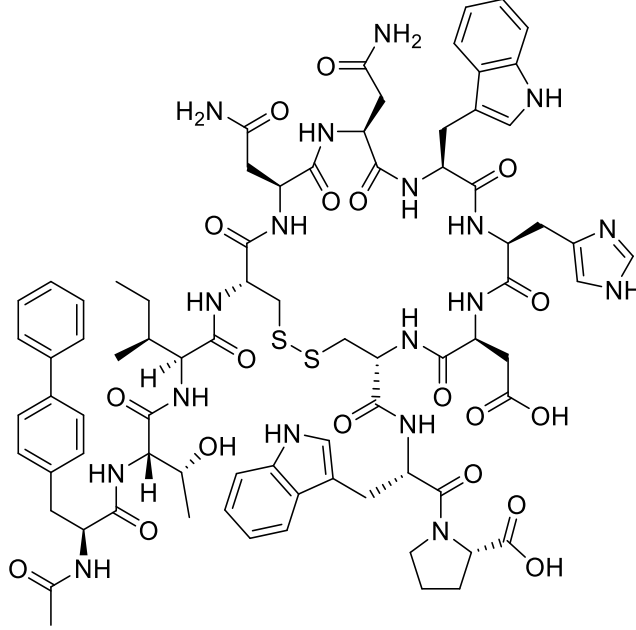
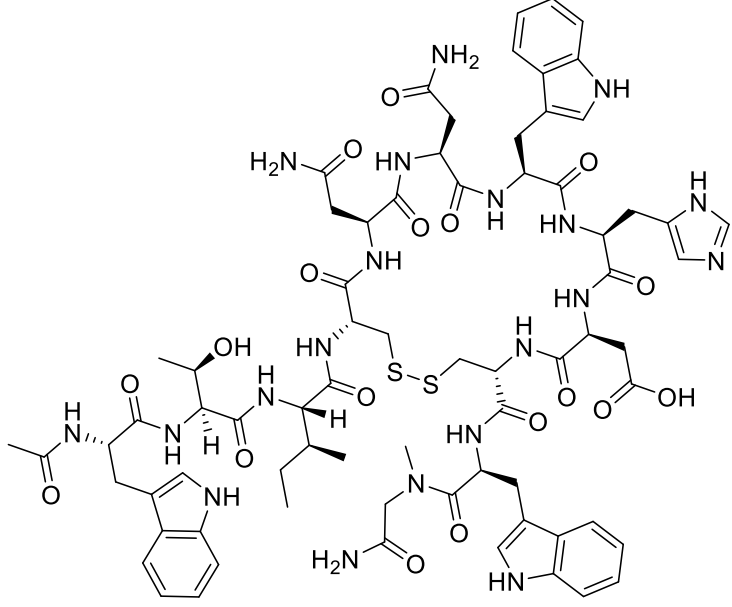
$$\text{C}_{92}\text{H}_{124}\text{N}_{22}\text{O}_{25}\text{S}_2$$


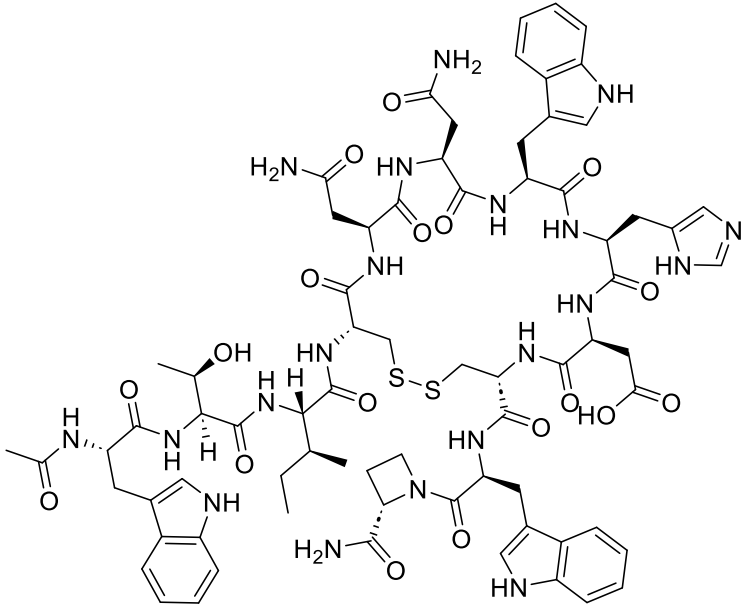
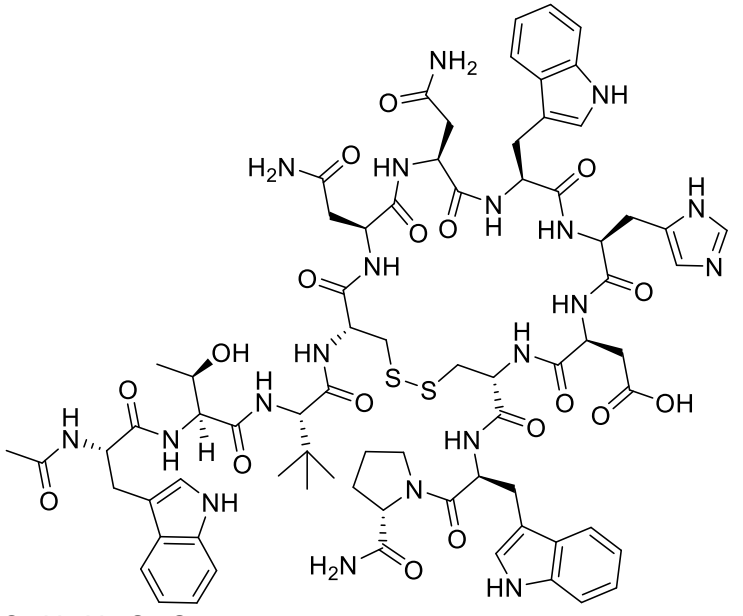
323

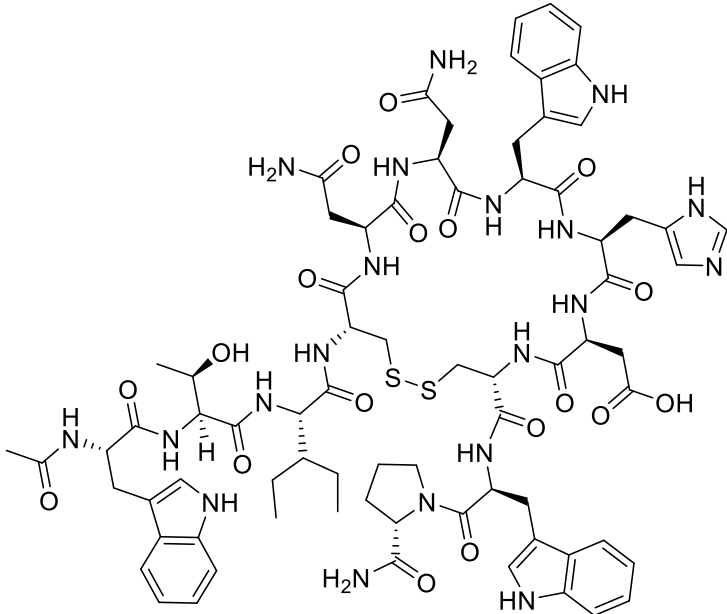
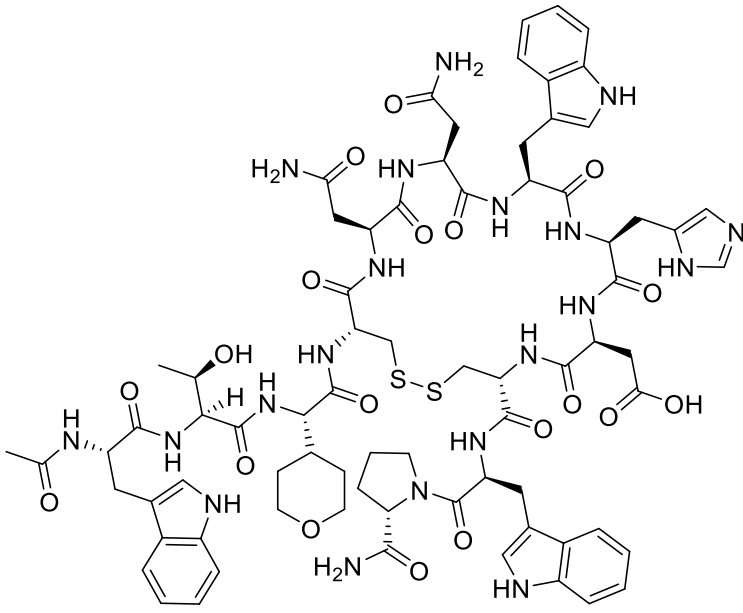
$$\text{C}_{95}\text{H}_{128}\text{N}_{22}\text{O}_{25}\text{S}_2$$

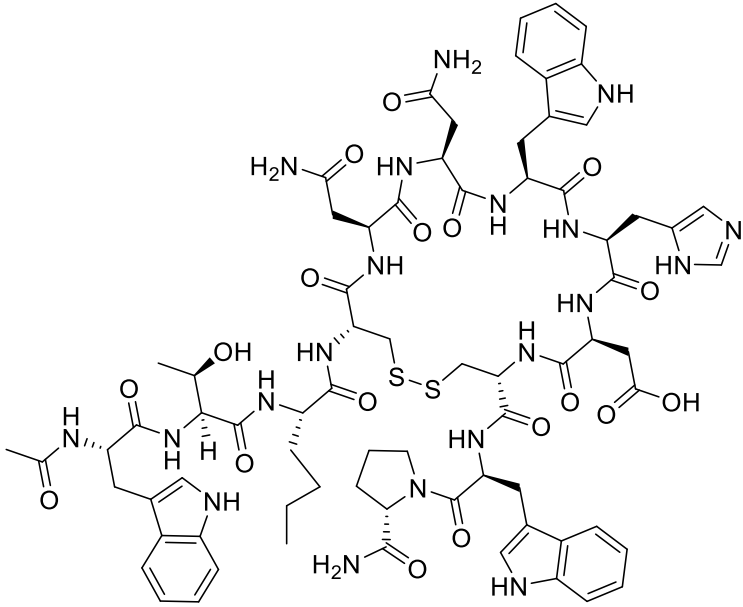
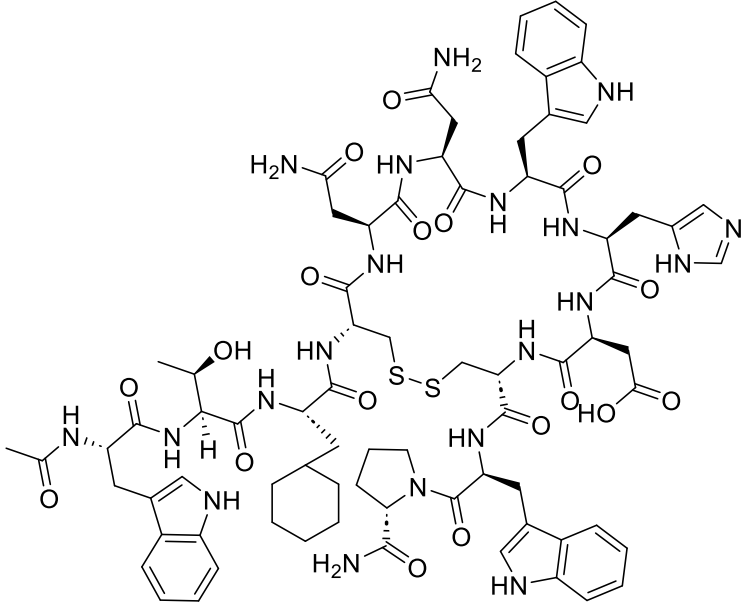
 <chem>C98H134N22O24S2</chem>	324
 <chem>C97H132N22O25S2</chem>	325
 <chem>C96H132N22O23S2</chem>	327

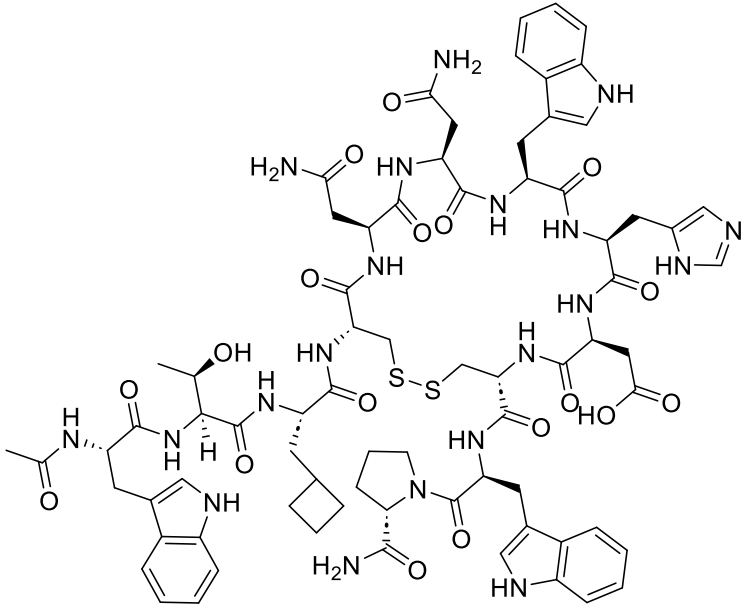
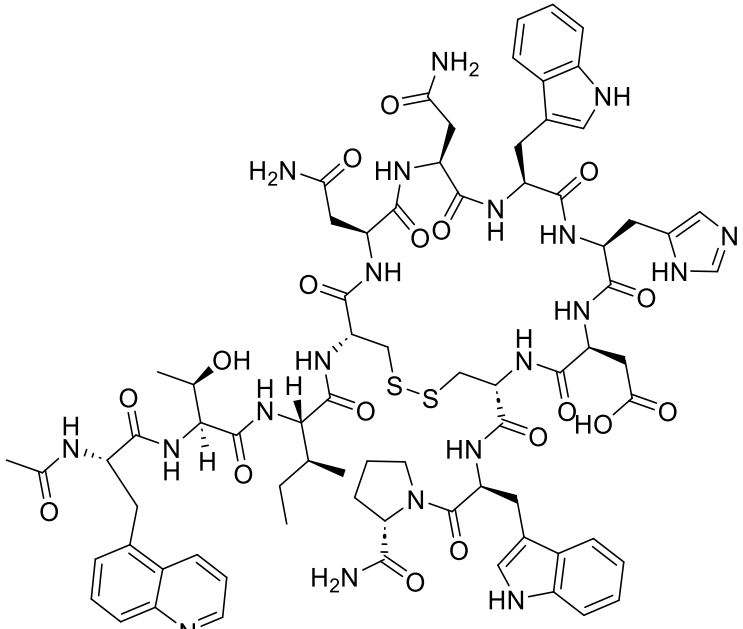
 <chem>C97H134N22O24S2</chem>	328
 <chem>C76H94N20O18</chem>	331
 <chem>C71H90N20O18S2</chem>	332

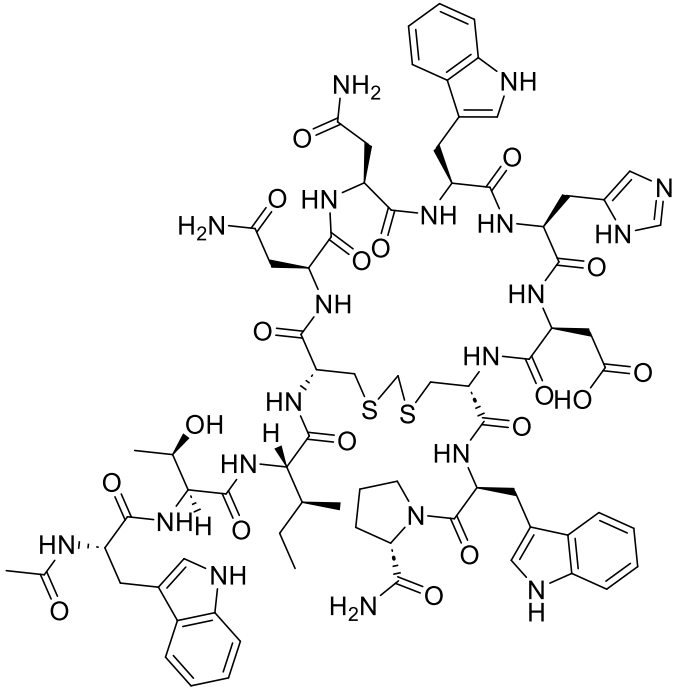
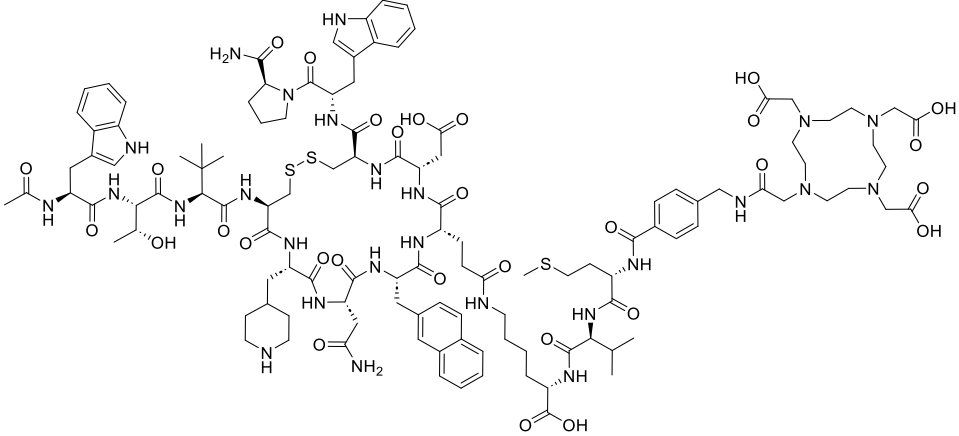
 <chem>C78H94N18O19S2</chem>	333
 <chem>C72H90N20O18S2</chem>	334

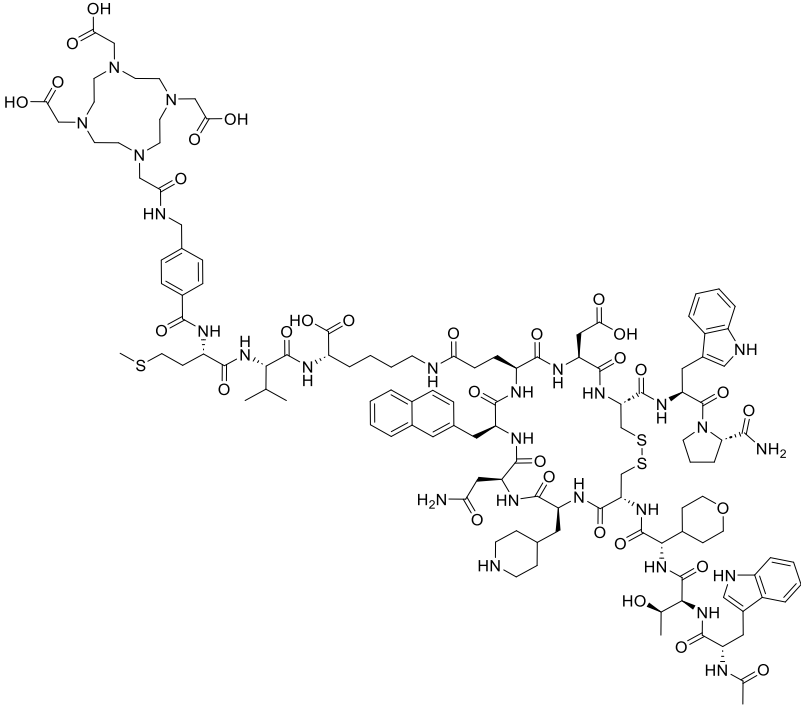
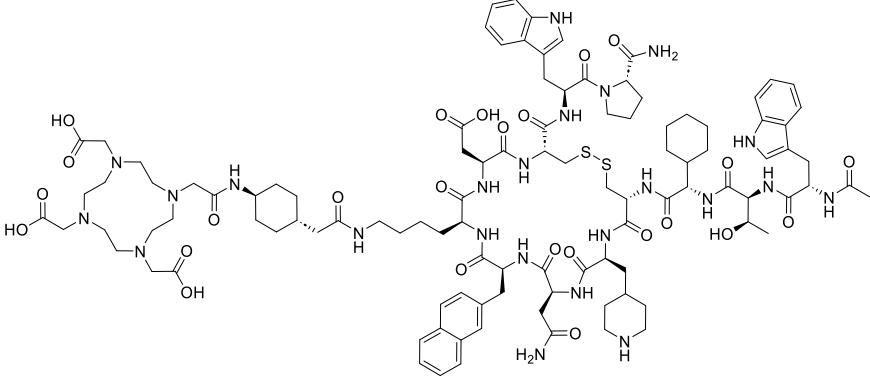
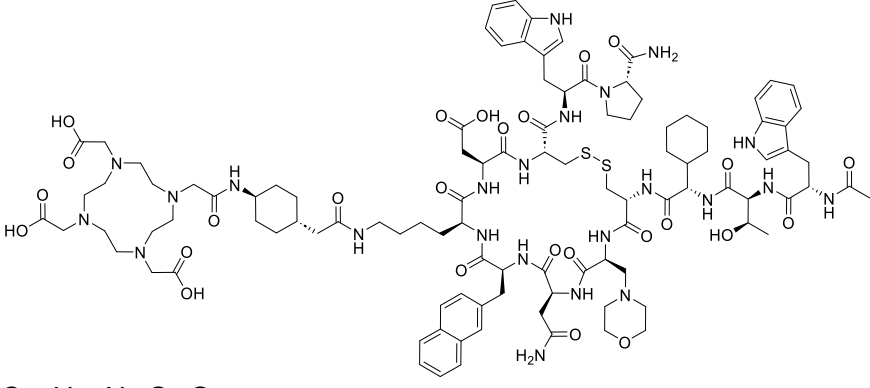
 $C_{73}H_{90}N_{20}O_{18}S_2$	335
 $C_{74}H_{92}N_{20}O_{18}S_2$	336

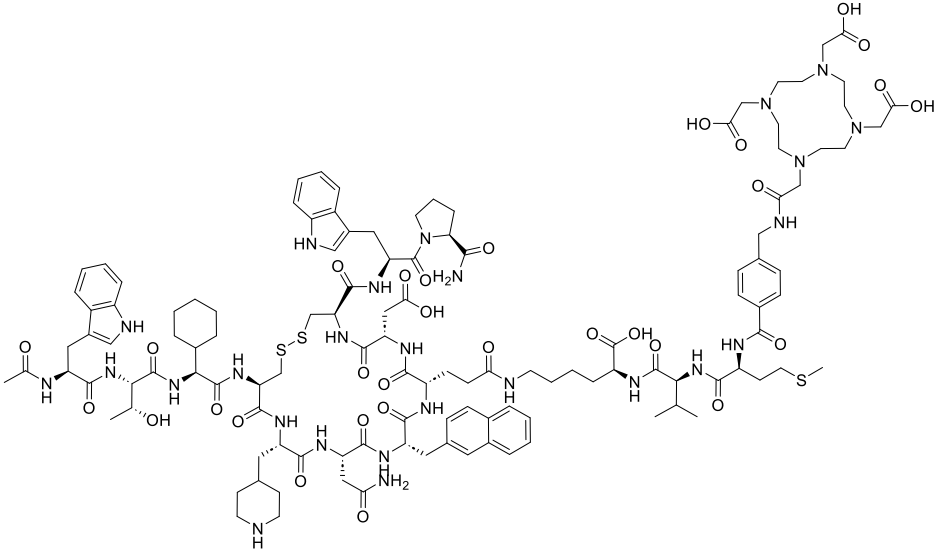
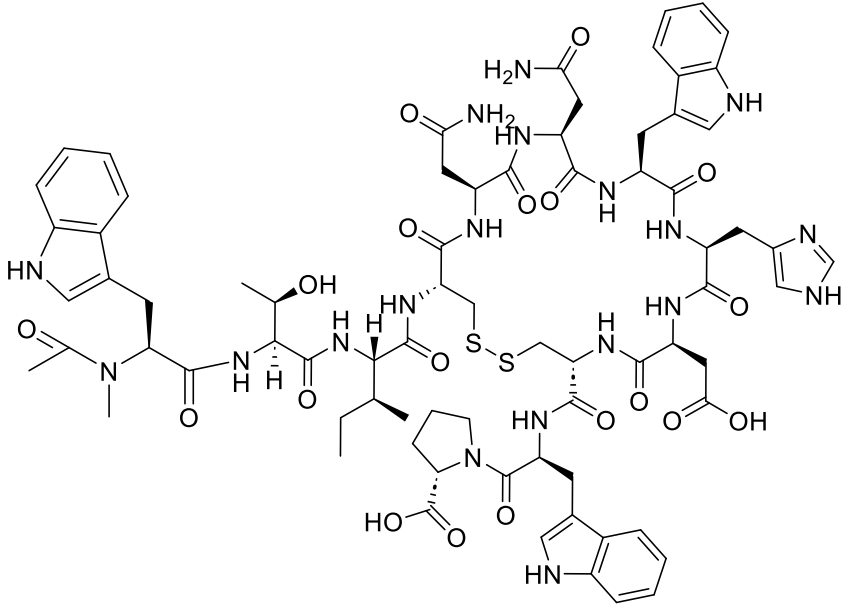
 <chem>C75H94N20O18S2</chem>	337
 <chem>C75H92N20O19S2</chem>	338

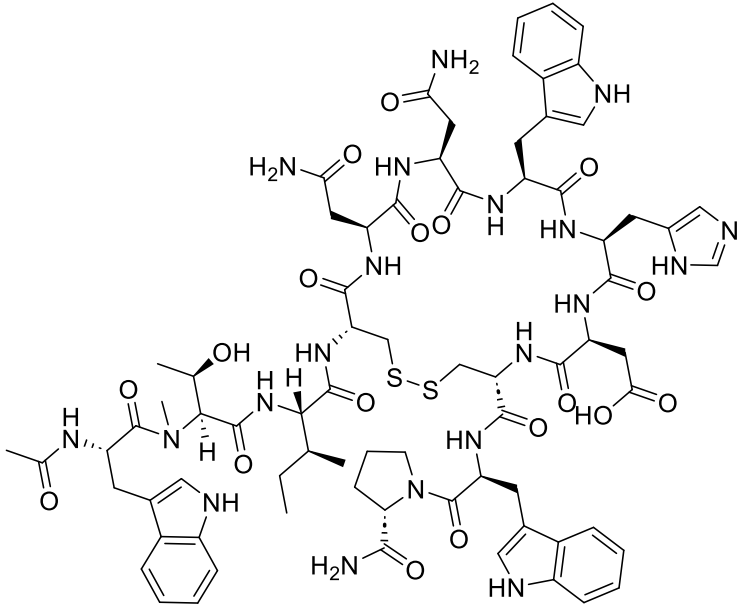
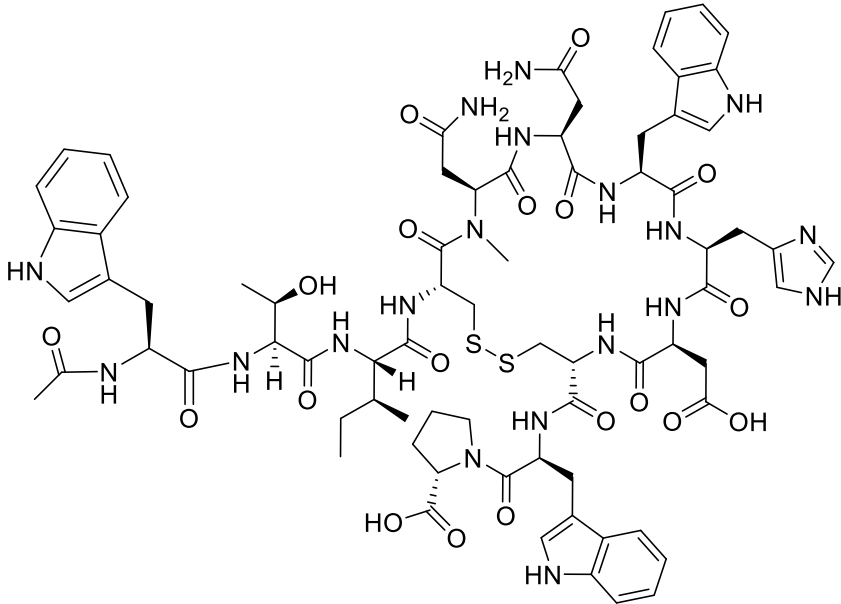
 <chem>C74H92N20O18S2</chem>	339
 <chem>C77H96N20O18S2</chem>	340

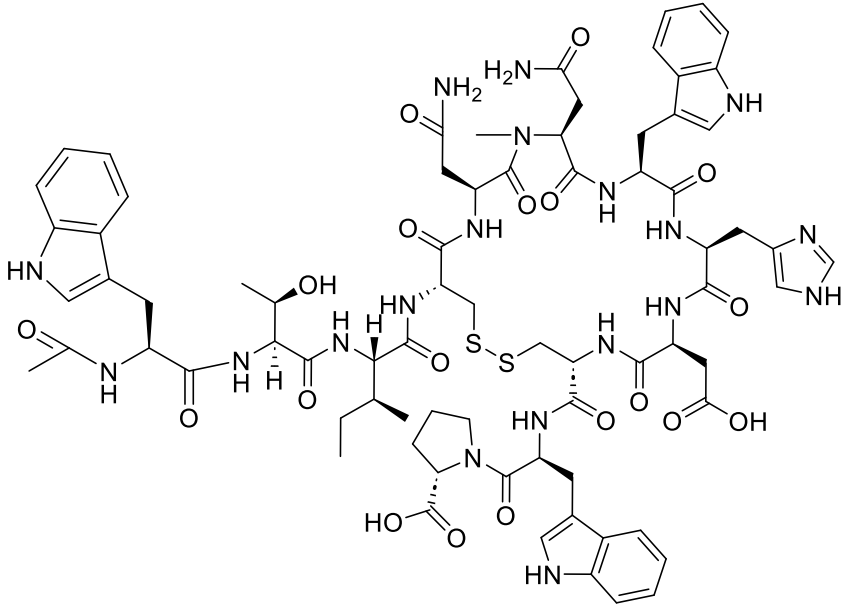
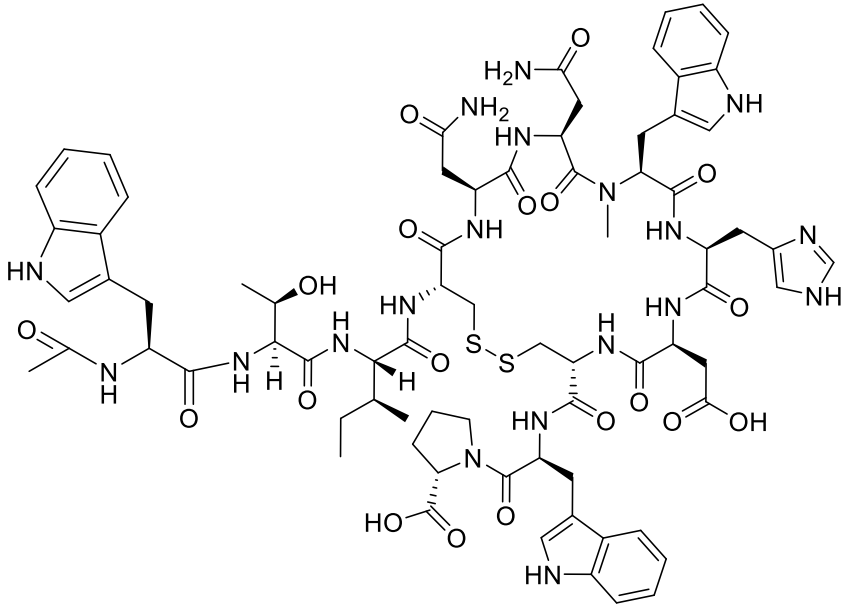
 $C_{75}H_{92}N_{20}O_{18}S_2$	341
 $C_{75}H_{92}N_{20}O_{18}S_2$	342

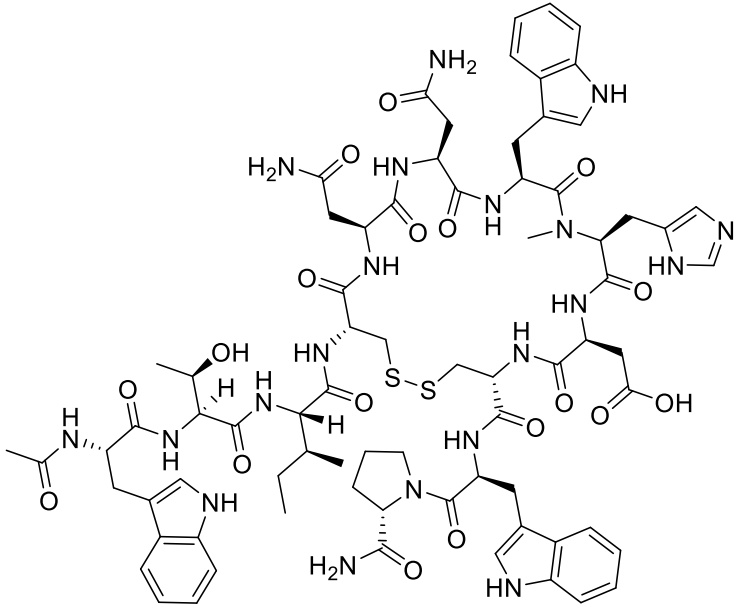
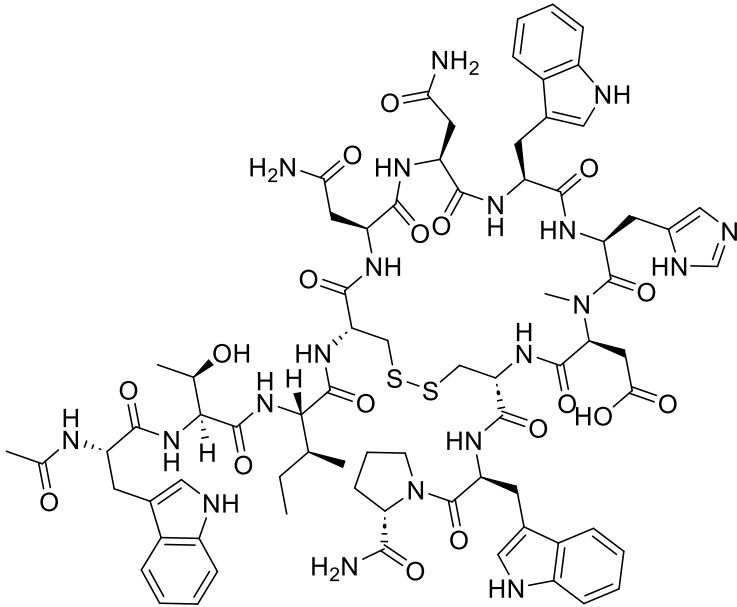
 C₇₅H₉₄N₂₀O₁₈S₂	343
 C₁₁₉H₁₆₄N₂₆O₃₀S₃	377

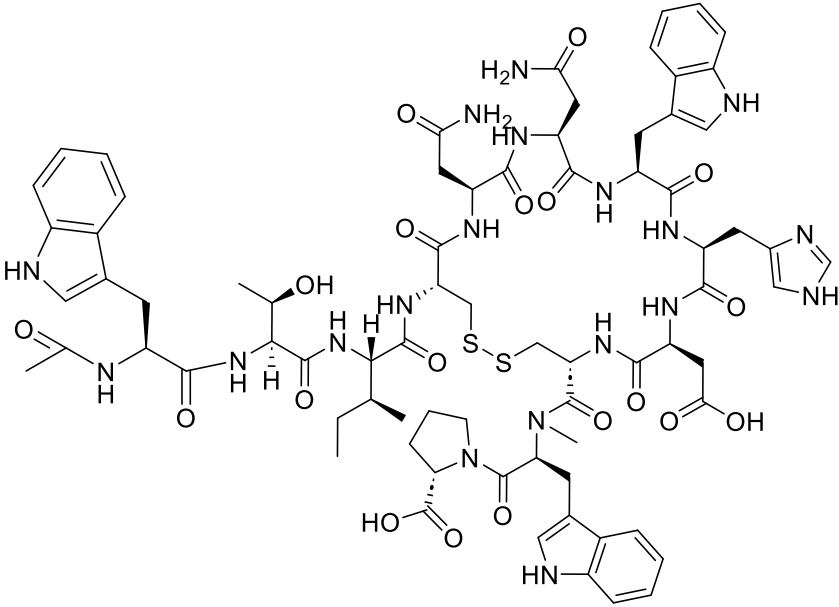
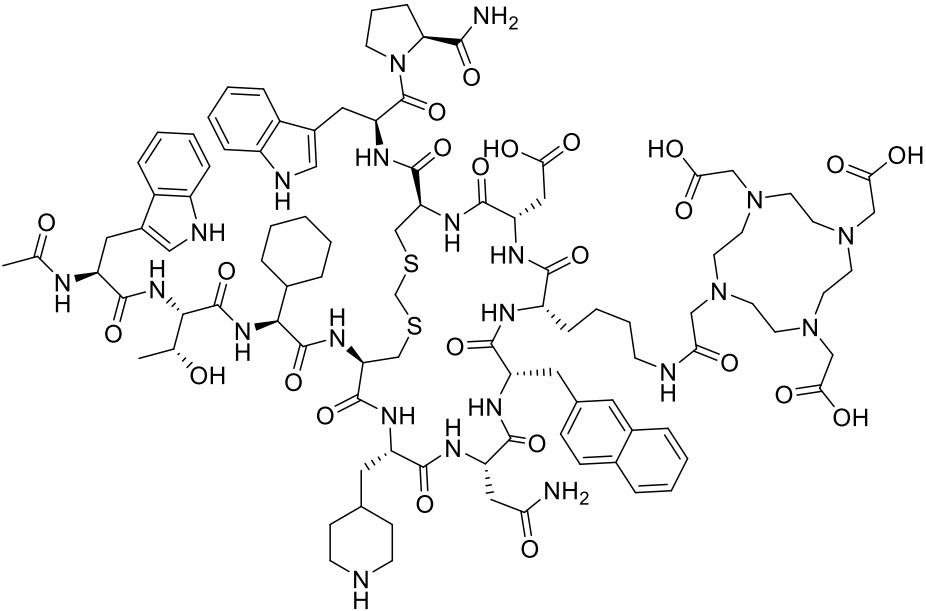
 <chem>C120H164N26O31S3</chem>	378
 <chem>C106H147N23O25S2</chem>	379
 <chem>C105H145N23O26S2</chem>	380

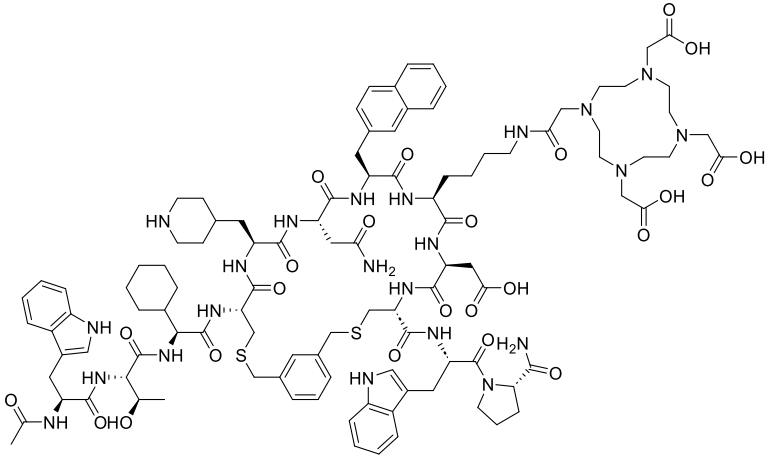
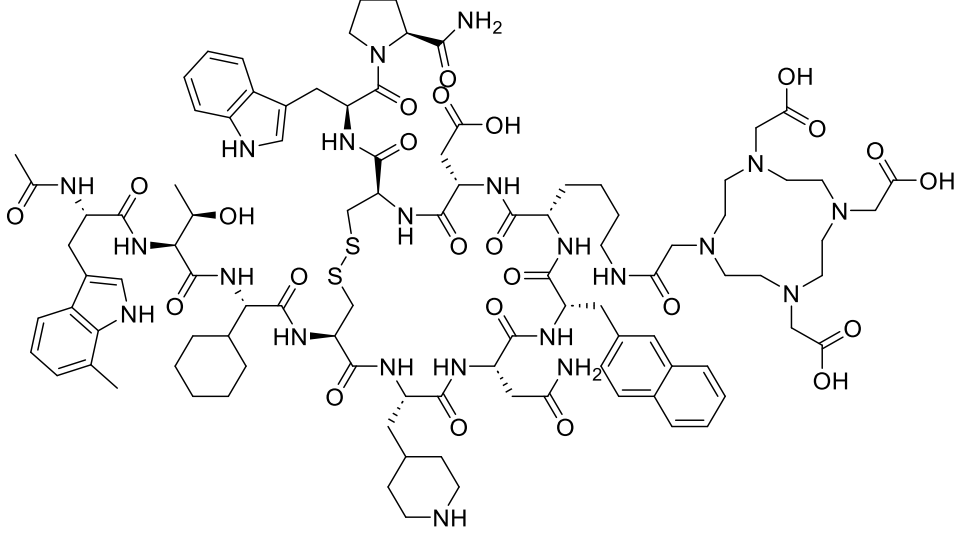
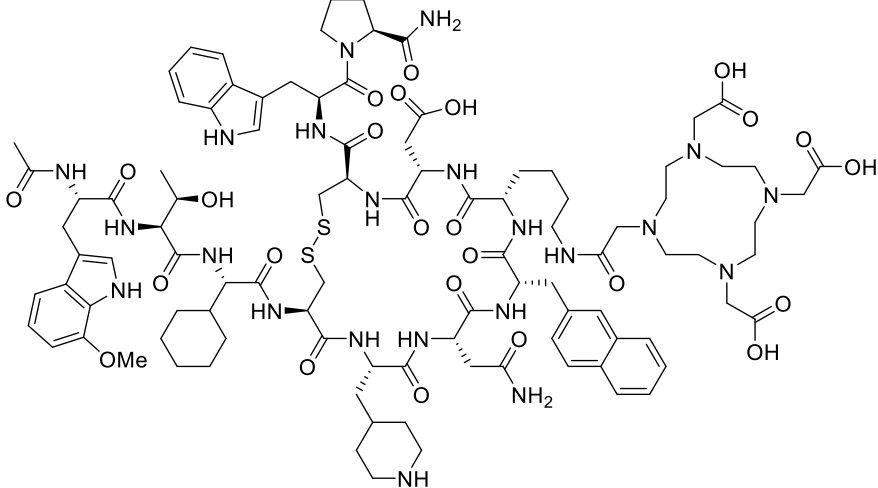
 <chem>C121H166N26O30S3</chem>	381
 <chem>C75H93N19O19S2</chem>	382

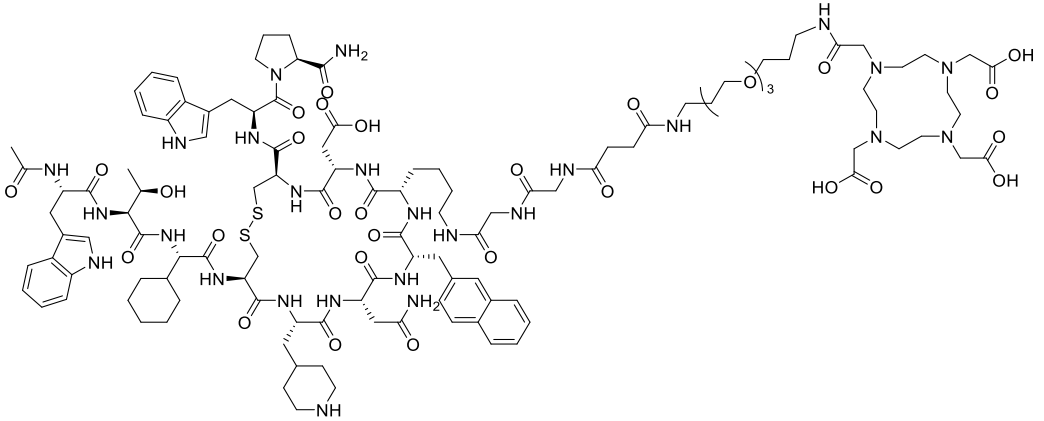
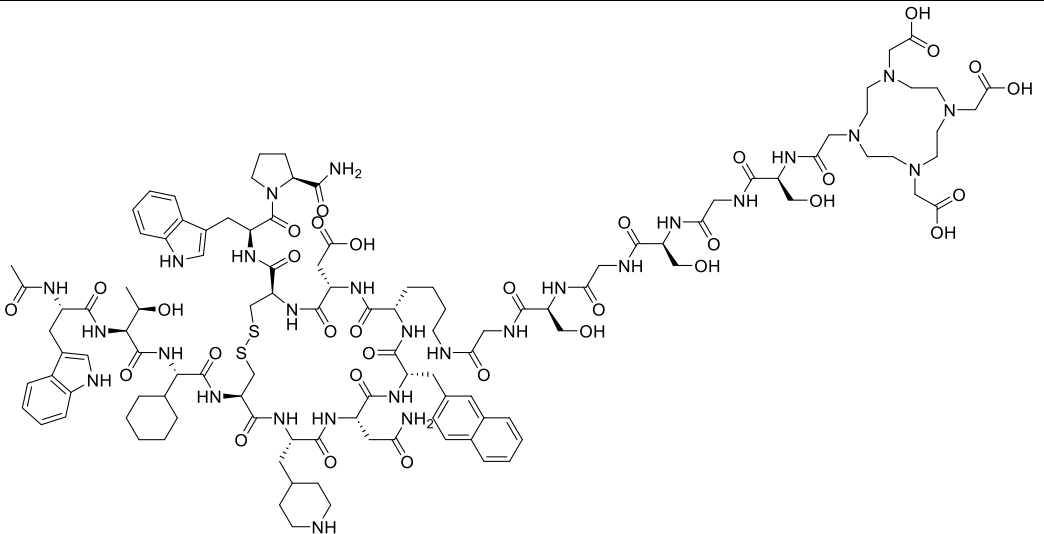
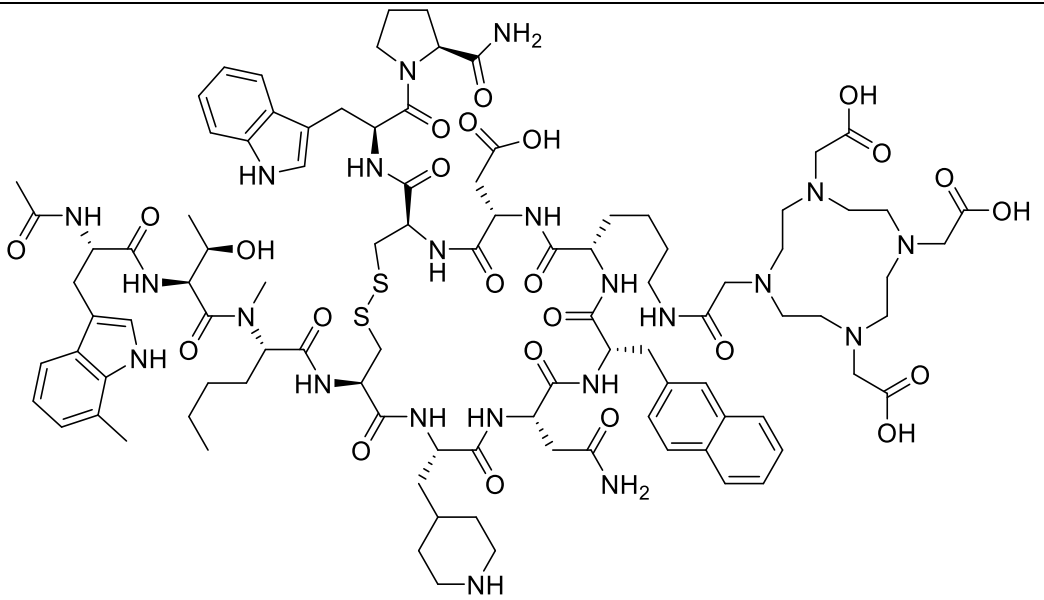
 $C_{75}H_{94}N_{20}O_{18}S_2$	383
 $C_{75}H_{93}N_{19}O_{19}S_2$	384

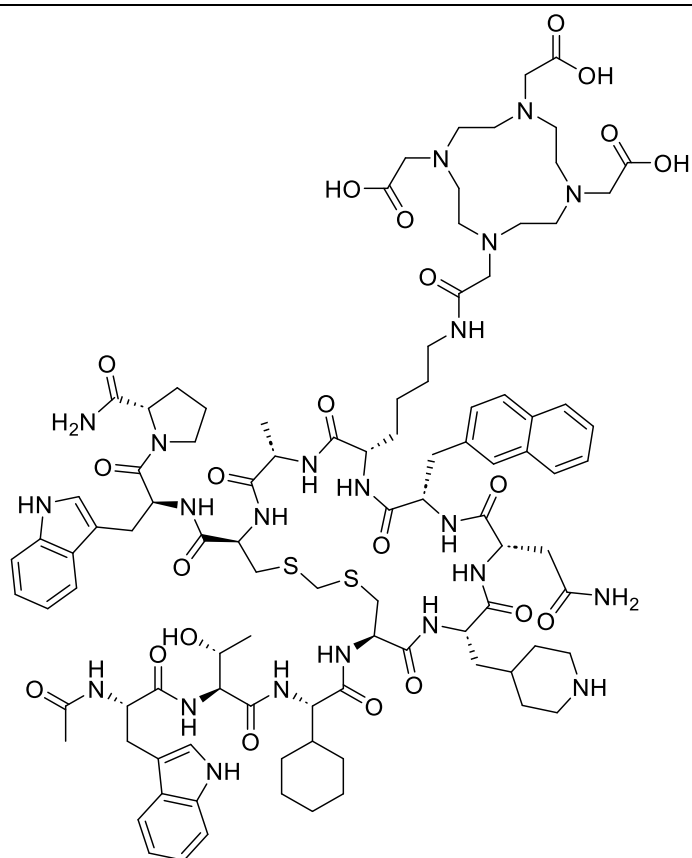
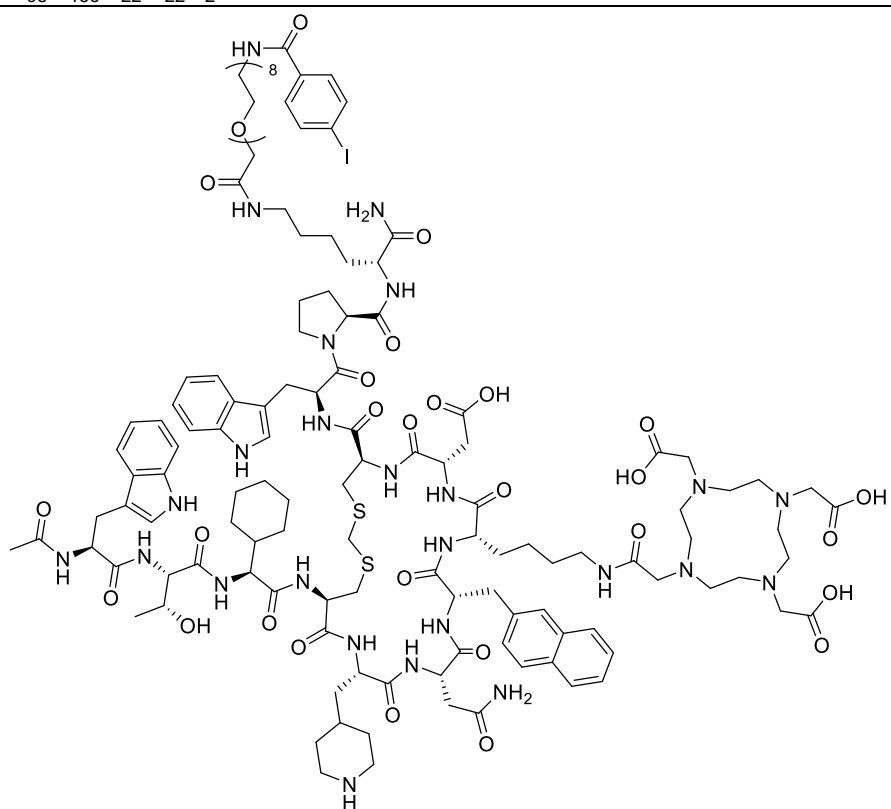
 Chemical structure of compound 385, a complex polycyclic molecule featuring multiple amide, ester, and sulfide linkages, and various aromatic and heterocyclic rings. $C_{75}H_{93}N_{19}O_{19}S_2$	385
 Chemical structure of compound 386, a complex polycyclic molecule featuring multiple amide, ester, and sulfide linkages, and various aromatic and heterocyclic rings. $C_{75}H_{93}N_{19}O_{19}S_2$	386

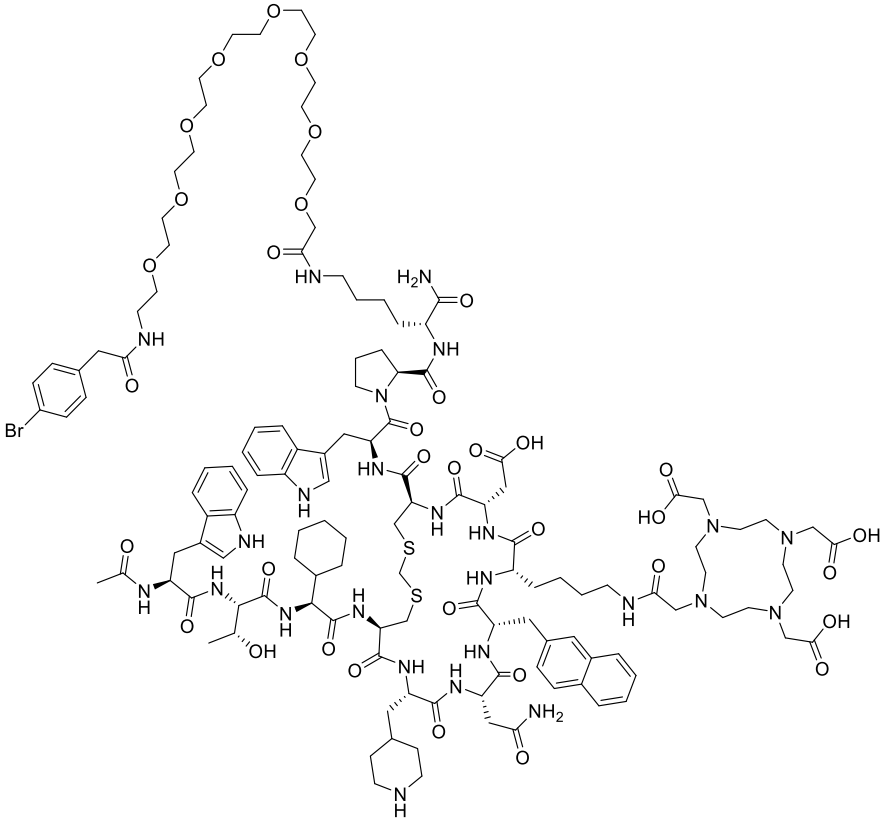
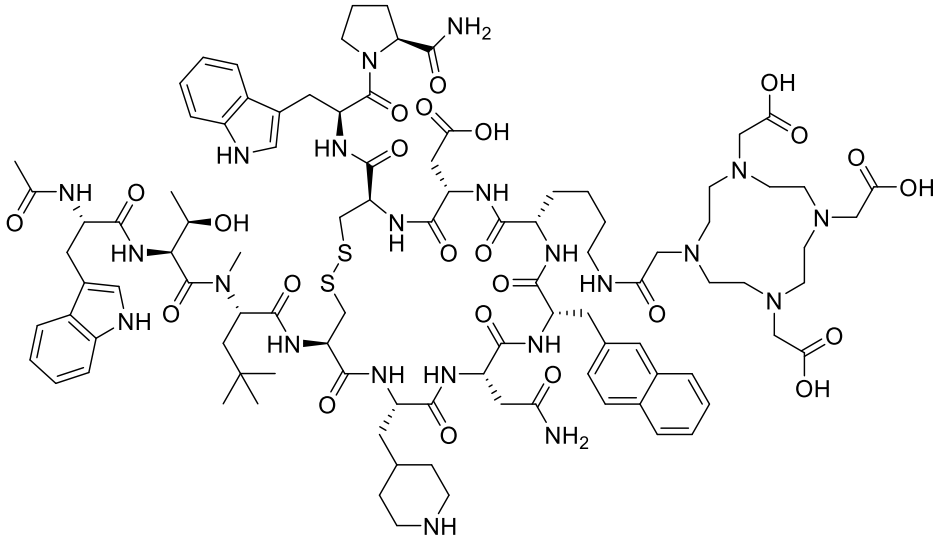
 Chemical structure of compound 387, a complex polycyclic molecule featuring multiple amide, ester, and thiol groups, along with indole and pyrazole rings. The structure is highly branched and contains a disulfide bridge. $C_{75}H_{94}N_{20}O_{18}S_2$	387
 Chemical structure of compound 388, which is identical to compound 387. It is a complex polycyclic molecule featuring multiple amide, ester, and thiol groups, along with indole and pyrazole rings. The structure is highly branched and contains a disulfide bridge. $C_{75}H_{94}N_{20}O_{18}S_2$	388

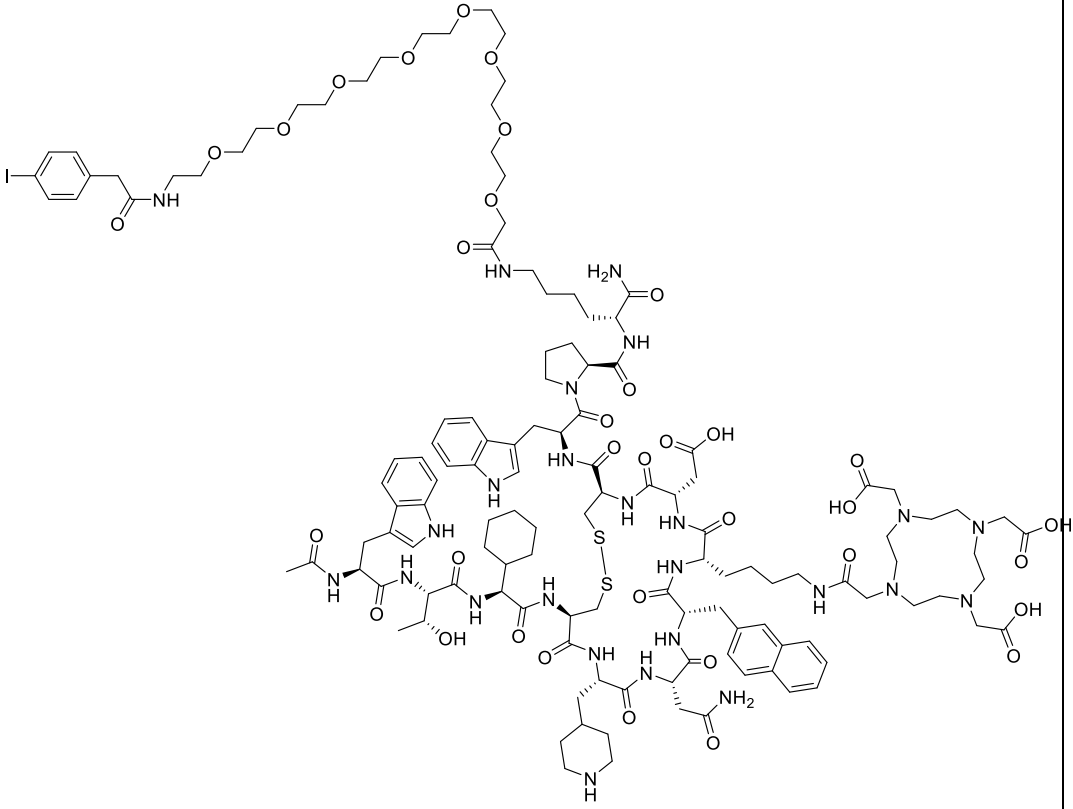
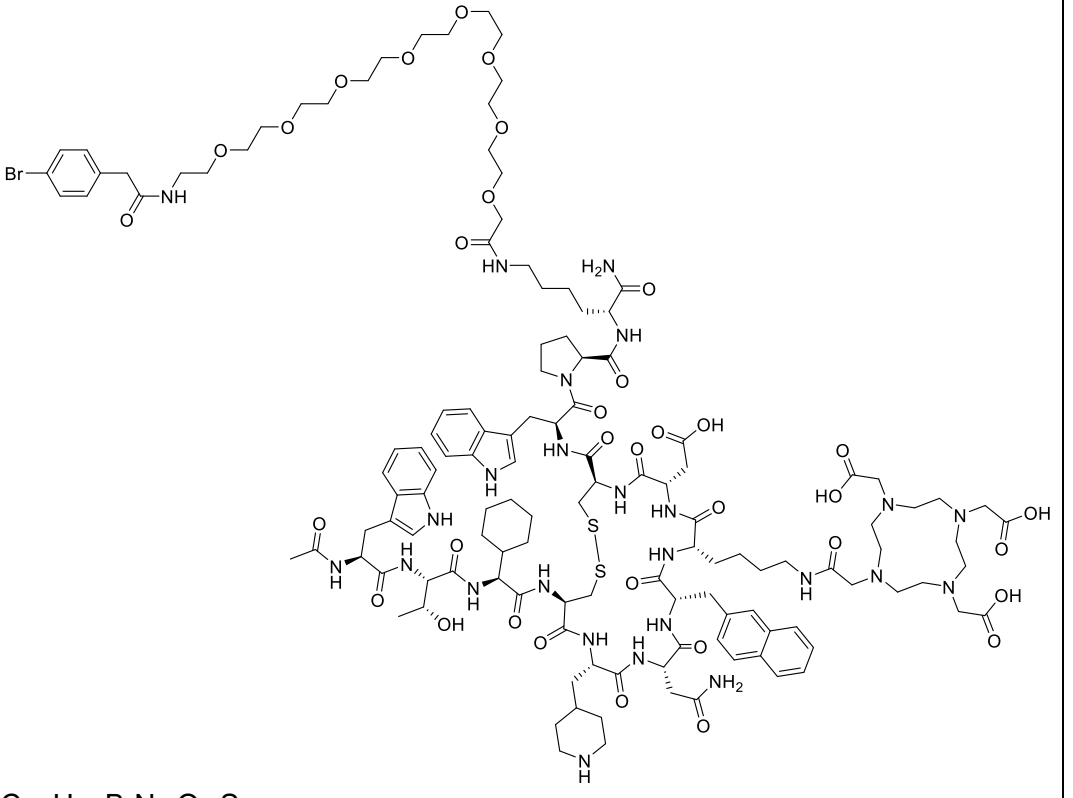
 <chem>C75H93N19O19S2</chem>	389
 <chem>C99H136N22O24S2</chem>	398

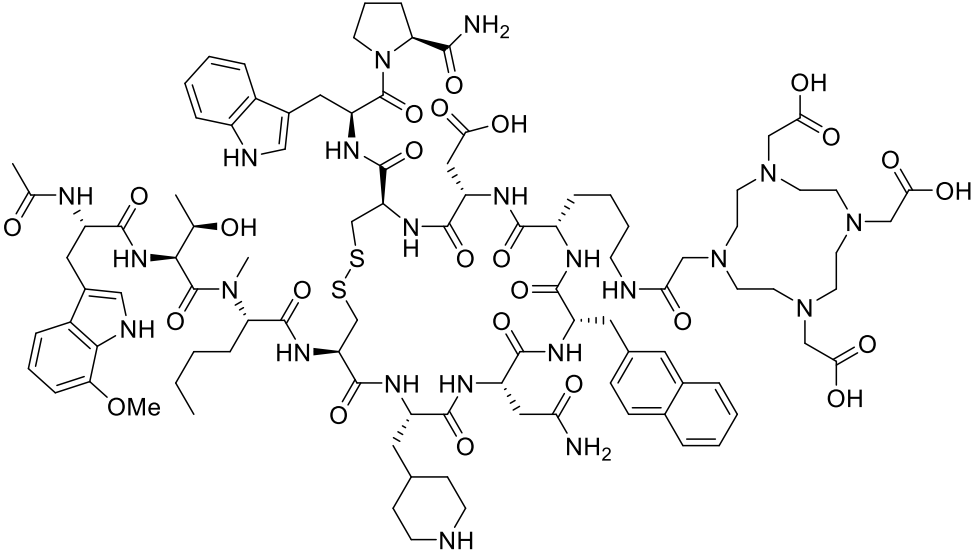
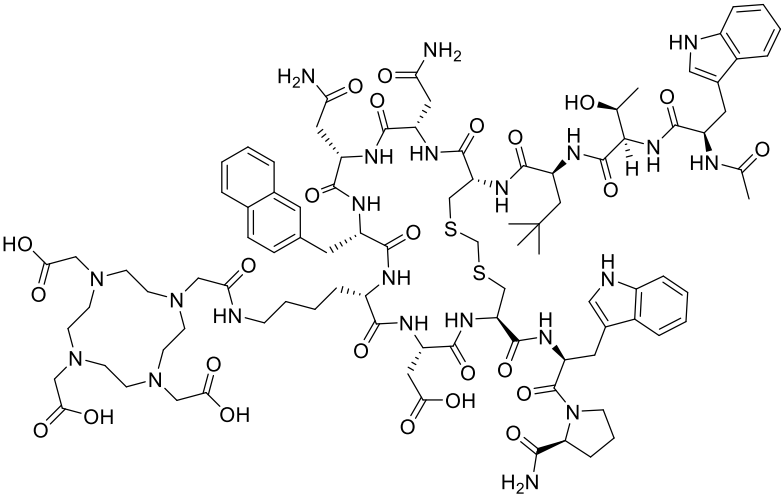
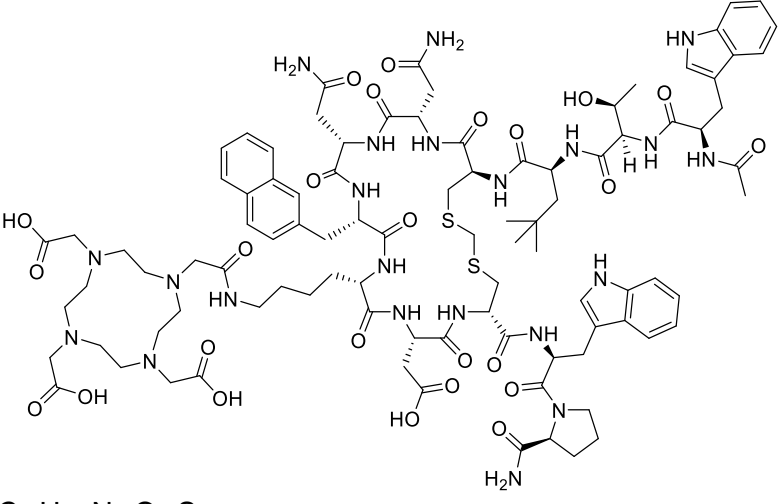
 <chem>C106H142N22O24S2</chem>	402
 <chem>C99H136N22O24S2</chem>	404
 <chem>C99H136N22O25S2</chem>	405

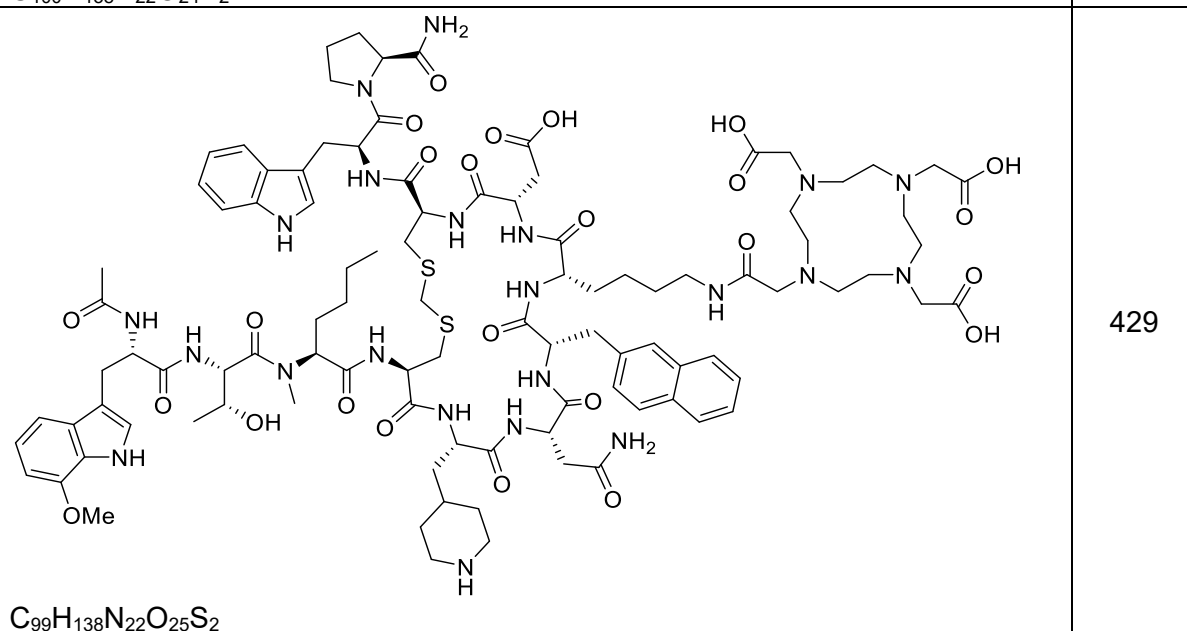
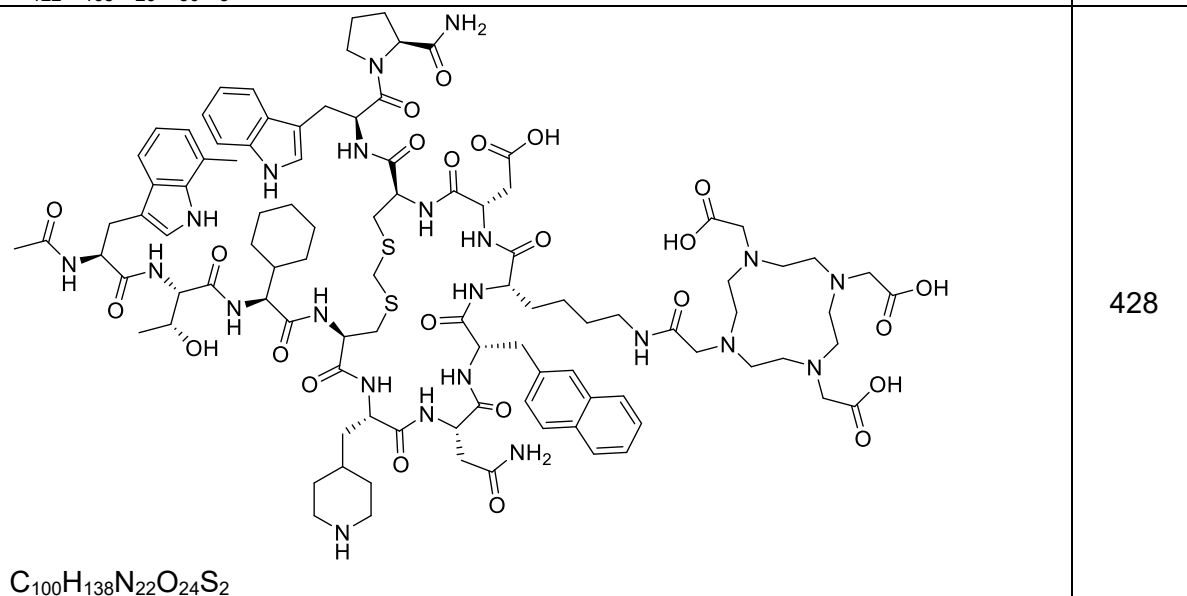
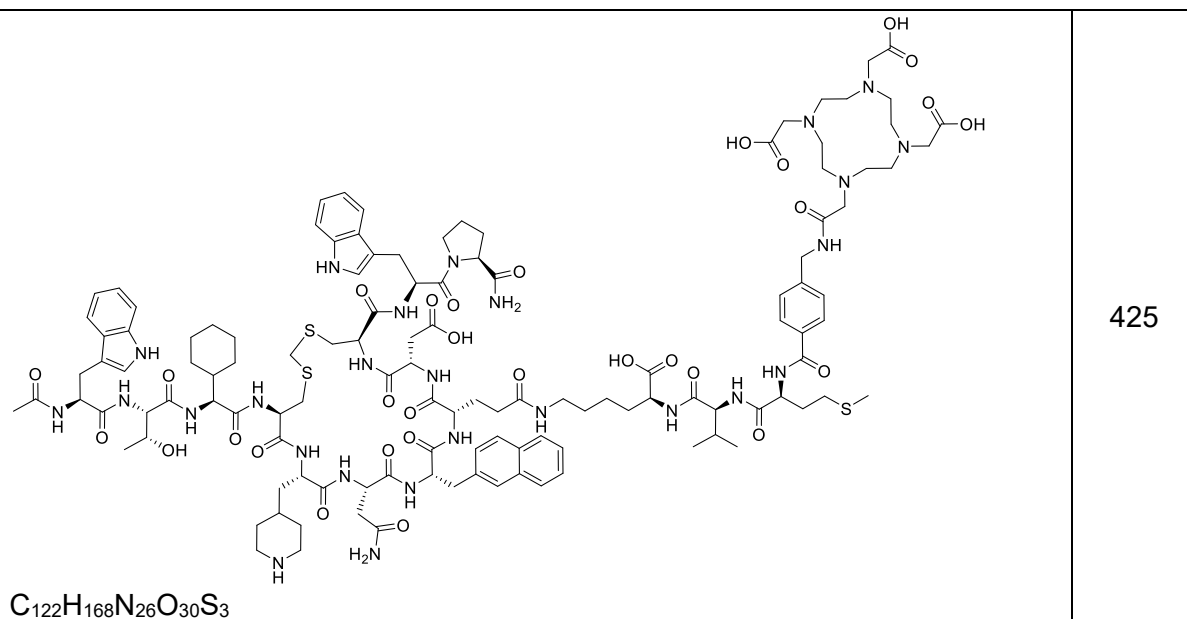
 <chem>C116H166N26O31S2</chem>	406
 <chem>C113H158N28O33S2</chem>	407
 <chem>C98H136N22O24S2</chem>	408

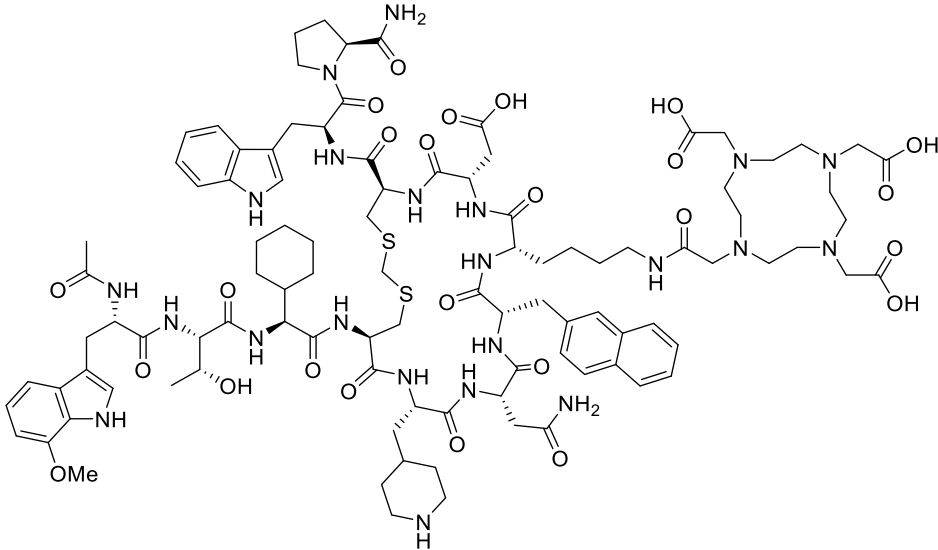
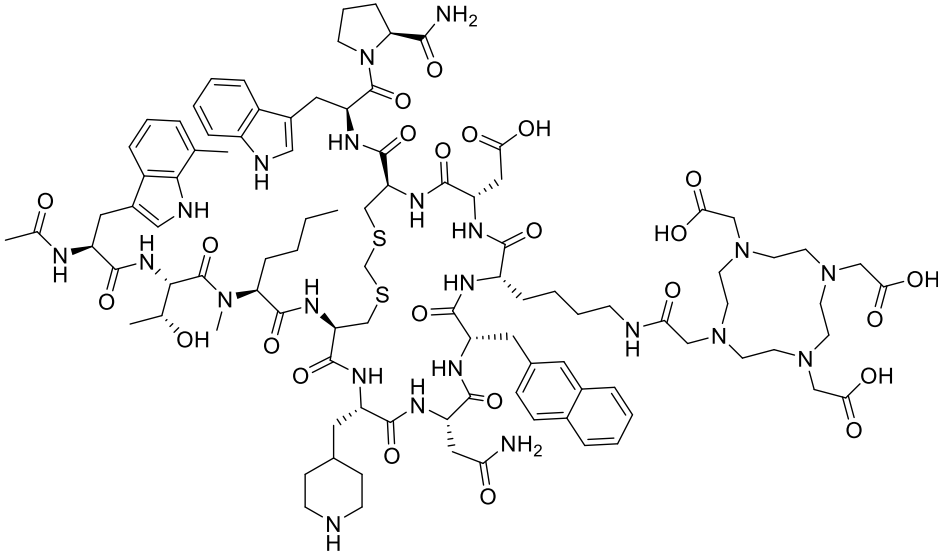

$$\text{C}_{98}\text{H}_{136}\text{N}_{22}\text{O}_{22}\text{S}_2$$

$$\text{C}_{131}\text{H}_{188}\text{IN}_{25}\text{O}_{35}\text{S}_2$$

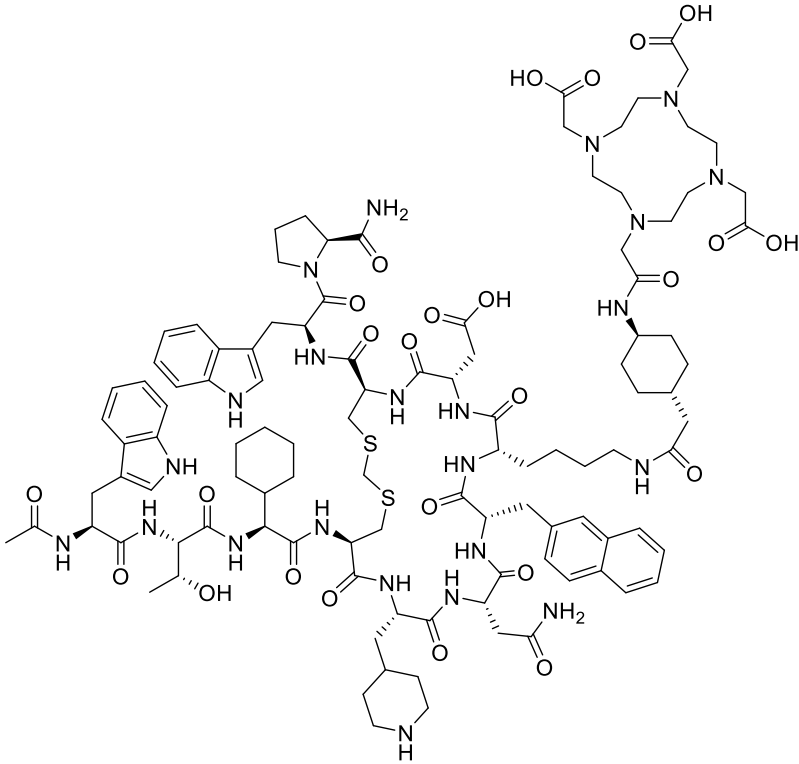
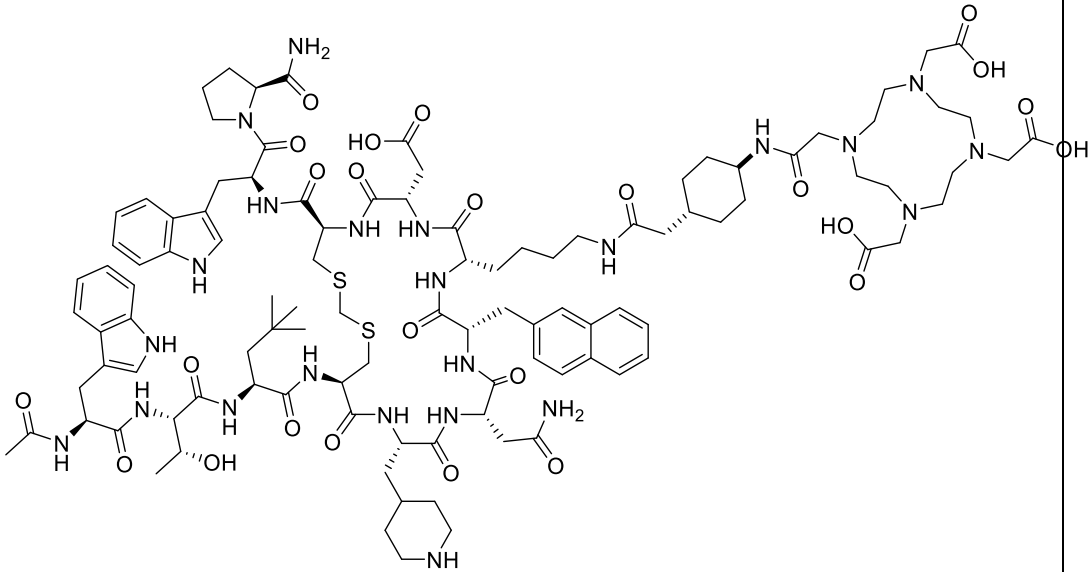
 <chem>C131H188BrN25O35S2</chem>	418
 <chem>C98H136N22O24S2</chem>	419

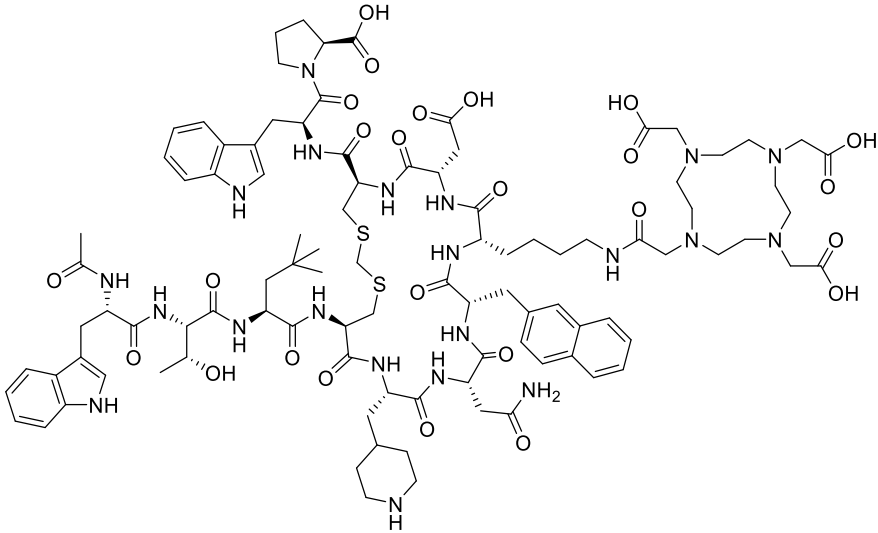
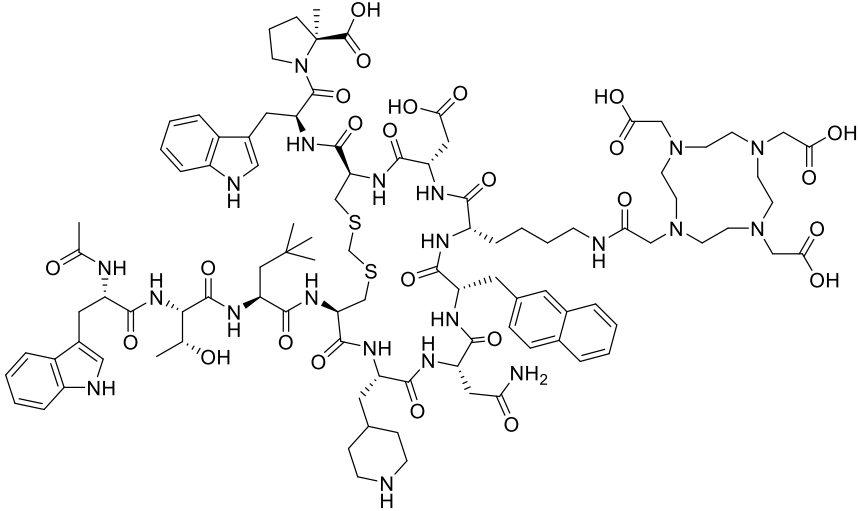
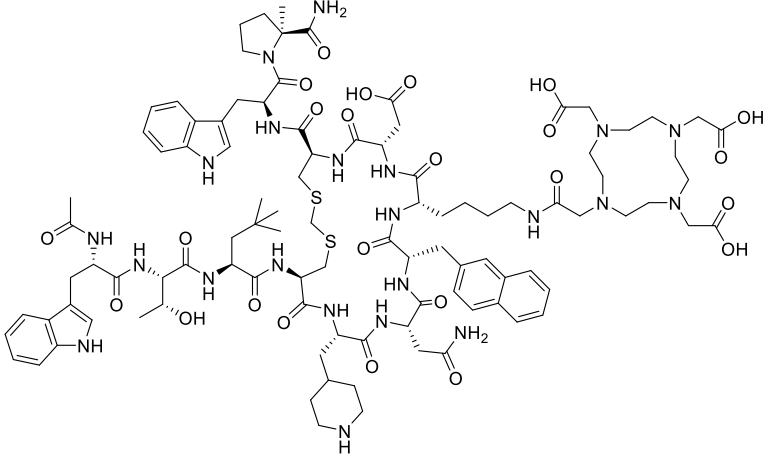
 <chem>C130H186IN25O35S2</chem>	420
 <chem>C130H186BrN25O35S2</chem>	421

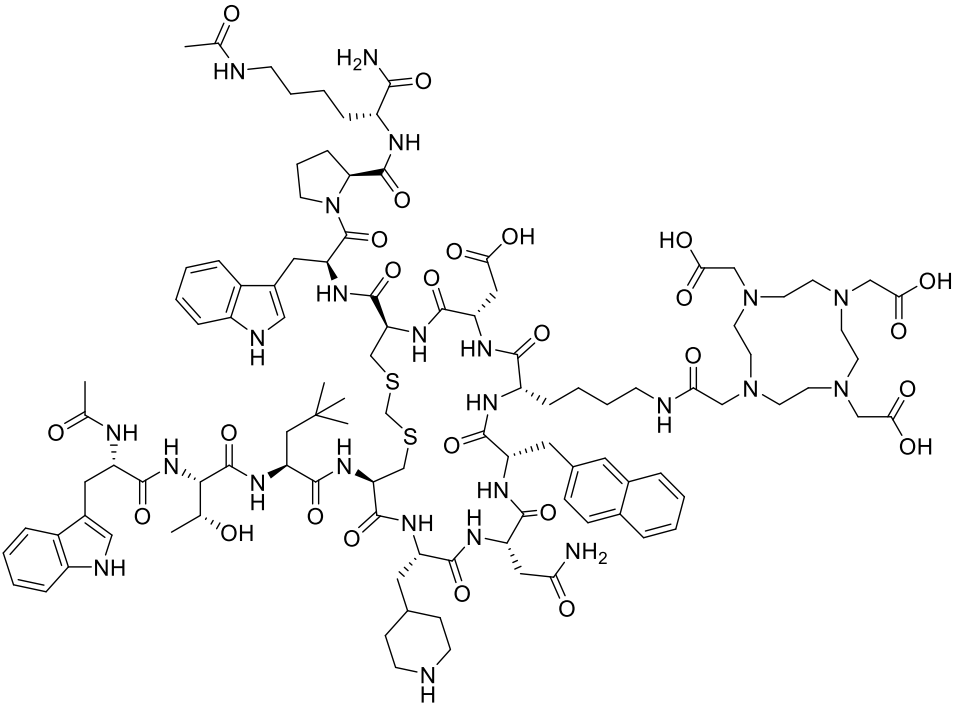
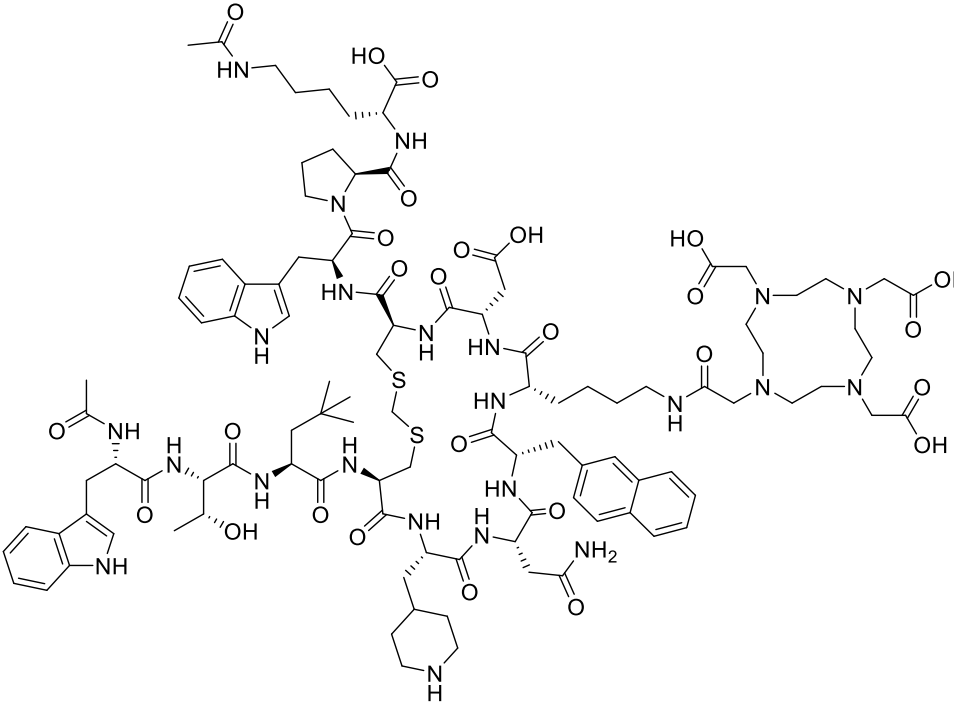
 <chem>C98H136N22O25S2</chem>	422
 <chem>C94H128N22O25S2</chem>	423
 <chem>C94H128N22O25S2</chem>	424

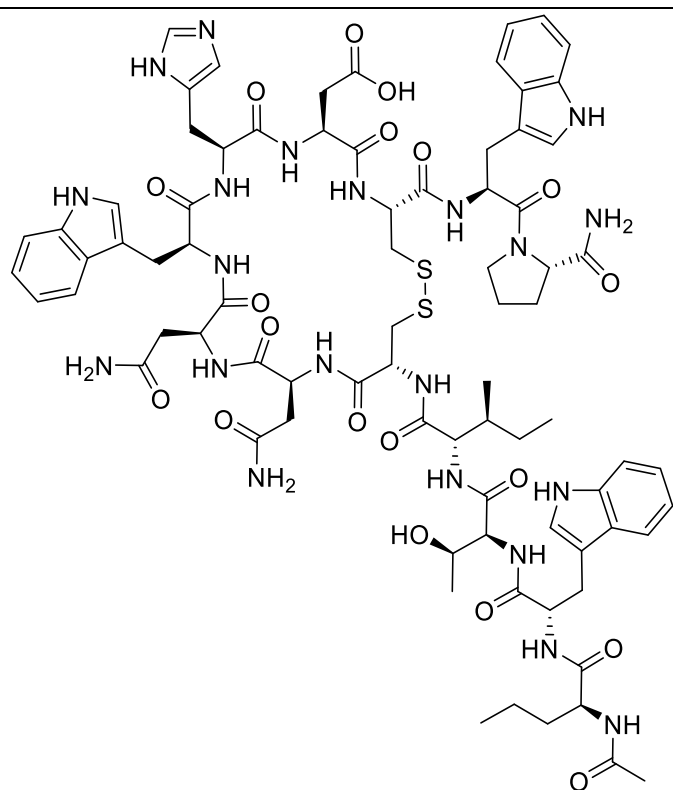


 Chemical structure of compound 430, a complex polycyclic molecule featuring a central macrocyclic core with multiple amide, ester, and sulfide linkages. It includes a 5-methoxy-1H-indole-3-carboxamide moiety, a 2-aminopyrrolidine-1-carboxamide group, a 2-aminobenzoic acid derivative, and a 2,2',6,6'-tetraaminotetramine moiety. $C_{100}H_{138}N_{22}O_{25}S_2$	430
 Chemical structure of compound 431, a complex polycyclic molecule similar to 430 but with a different macrocyclic core. It features a 5-methoxy-1H-indole-3-carboxamide moiety, a 2-aminopyrrolidine-1-carboxamide group, a 2-aminobenzoic acid derivative, and a 2,2',6,6'-tetraaminotetramine moiety. $C_{99}H_{138}N_{22}O_{24}S_2$	431

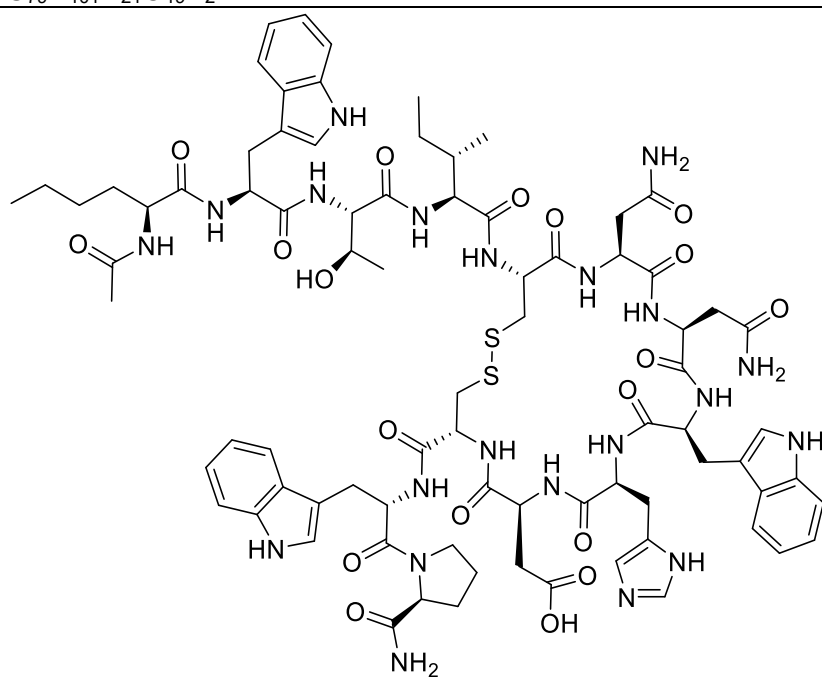
 Chemical structure of compound 432, a complex molecule featuring multiple fused and linked rings, including indoles, cyclohexanes, and a piperidine. It contains several amide, ester, and sulfide functional groups, along with a carboxylic acid group. $C_{107}H_{149}N_{23}O_{25}S_2$	432
 Chemical structure of compound 434, a complex molecule featuring multiple fused and linked rings, including indoles, cyclohexanes, and a piperidine. It contains several amide, ester, and sulfide functional groups, along with a carboxylic acid group. $C_{106}H_{149}N_{23}O_{25}S_2$	434

 <chem>C98H135N21O25S2</chem>	435
 <chem>C99H137N21O25S2</chem>	436
 <chem>C99H138N22O24S2</chem>	437

 Chemical structure of compound 438, a complex polycyclic molecule featuring multiple amide, ester, and sulfide linkages, along with various aromatic and heterocyclic rings. $C_{106}H_{150}N_{24}O_{26}S_2$	438
 Chemical structure of compound 439, a complex polycyclic molecule featuring multiple amide, ester, and sulfide linkages, along with various aromatic and heterocyclic rings. $C_{106}H_{149}N_{23}O_{27}S_2$	439

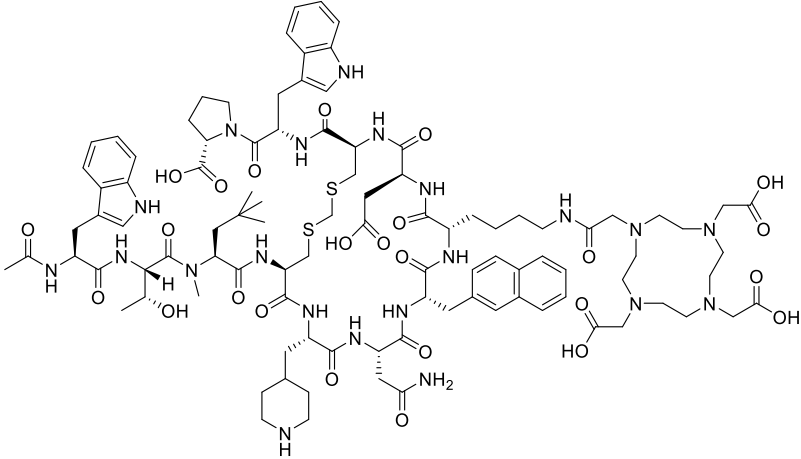
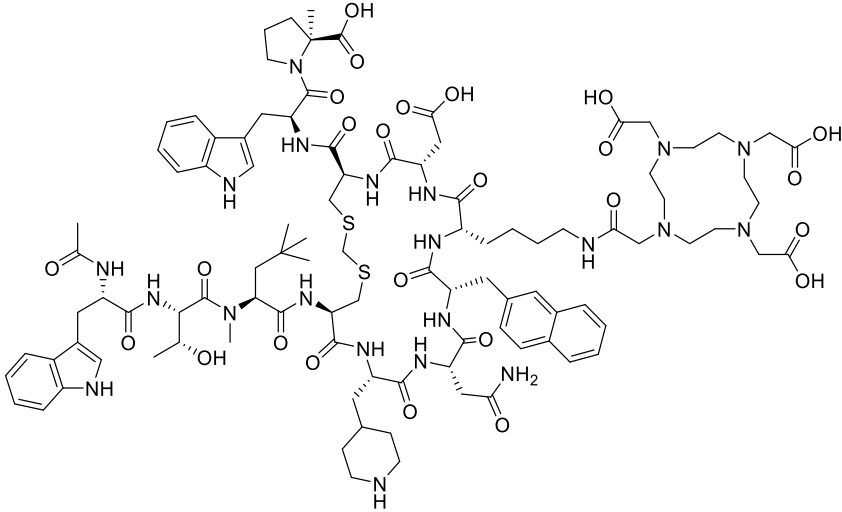
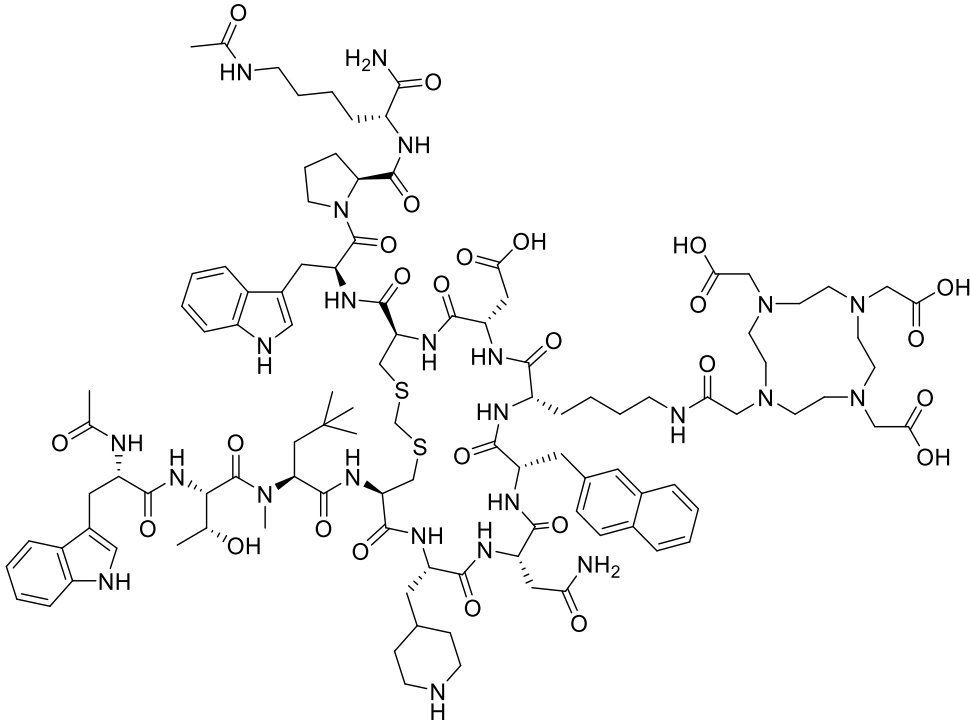


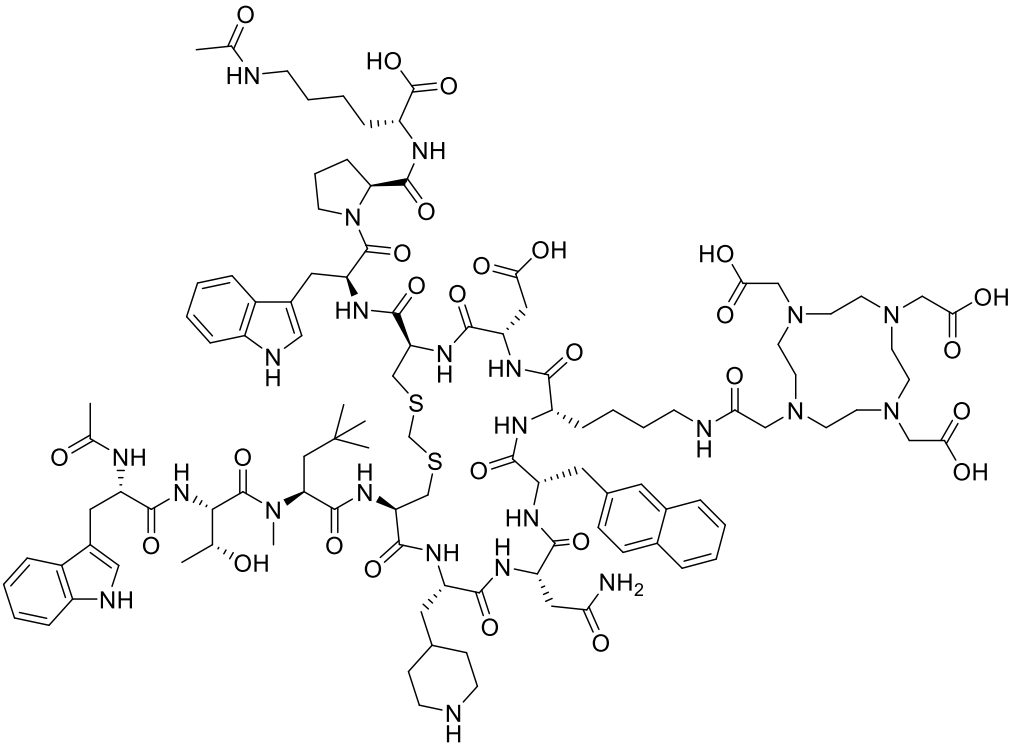
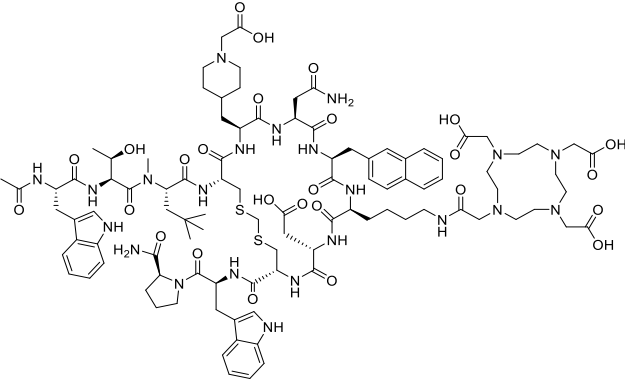
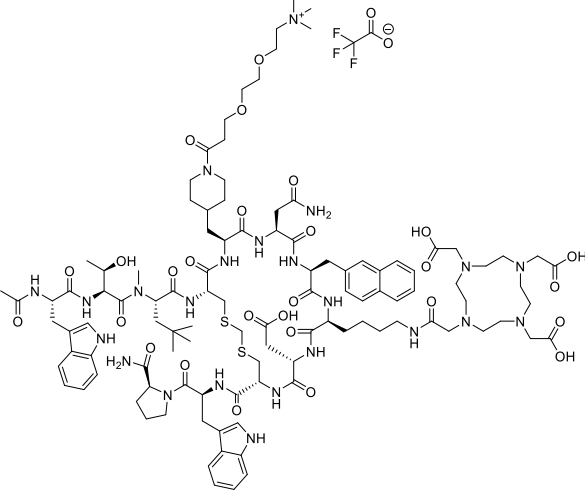
440

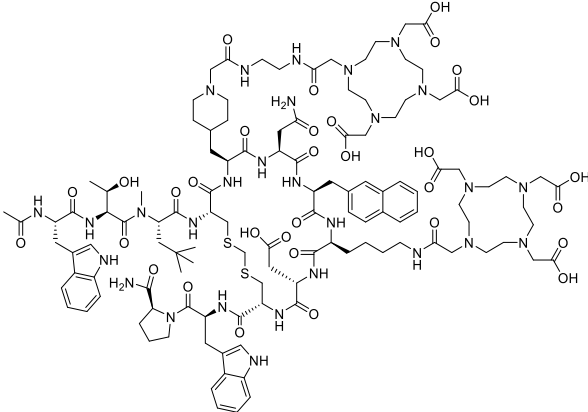
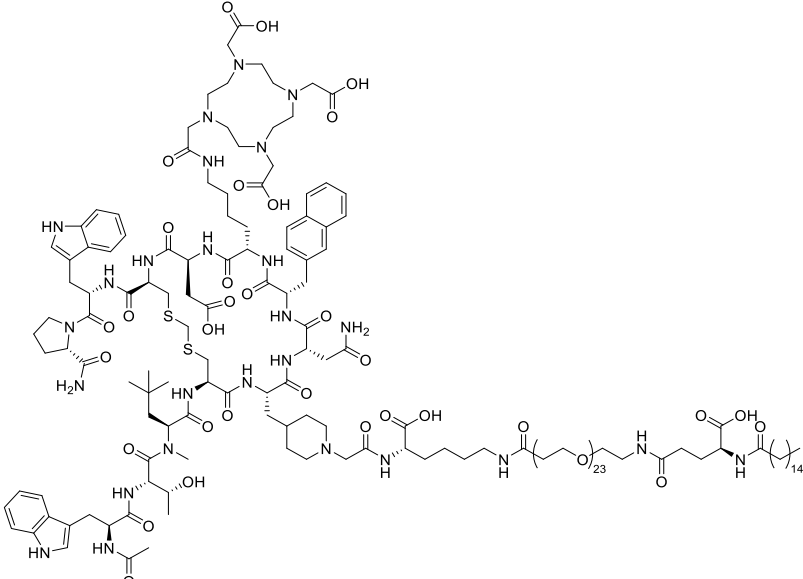
$$\text{C}_{79}\text{H}_{101}\text{N}_{21}\text{O}_{19}\text{S}_2$$


441

$$\text{C}_{80}\text{H}_{103}\text{N}_{21}\text{O}_{19}\text{S}_2$$

 <chem>C99H137N21O25S2</chem>	442
 <chem>C100H139N21O25S2</chem>	443
 <chem>C107H152N24O26S2</chem>	445

 <chem>C107H151N23O27S2</chem>	446
 <chem>C101H140N22O26S2</chem>	447
 <chem>C111H158F3N23O29S2</chem>	448

 $C_{119}H_{172}N_{28}O_{32}S_2$	449
	450

Aún en otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C se selecciona de un péptido en la Tabla B.

- 5 Aún en otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C se selecciona de un péptido cíclico en la Tabla B, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus solvatos.

Comp. Nro.	Secuencia
1	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH ₂
2	Ac-(D-Ala)-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH ₂
3	Ac-M-(D-Ala)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH ₂
4	Ac-M-W-(D-Ala)-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH ₂
5	Ac-M-W-T-(D-Ala)-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH ₂
6	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-N-(D-Ala)-H-D-C(3)-W-P-CONH ₂
7	Ac-M-W-T-I-C(3)-(D-Ala)-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH ₂
8	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-(D-Ala)-C(3)-W-P-CONH ₂
9	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-(D-Ala)-P-CONH ₂

10	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-(D-Ala)-CONH2
11	Ac-(L-Ala)-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
12	Ac-M-(L-Ala)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
13	Ac-M-W-(L-Ala)-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
14	Ac-M-W-T-(L-Ala)-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
15	Ac-M-W-T-I-C(3)-(L-Ala)-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
16	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
24	Ac-(7Aza-W)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
25	Ac-(1Nal)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
26	Ac-(2Nal)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
27	Ac-(5OH-W)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
28	Ac-(5Ome-W)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
29	Ac-(3Pya)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
30	Ac-M-W-T-I-DapN3(6)-N-N-W-H-D-Pra(6)-W-P-CONH2
31	Ac-M-W-T-I-Pen(3)-N-N-W-H-D-Pen(3)-W-P-CONH2
32	Ac-M-W-T-I-C(1)-N-N-W-H-D-C(1)-W-P-CONH2
33	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-(7Aza-W)-H-D-C(3)-W-P-CONH2
34	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-N-(L-Ala)-H-D-C(3)-W-P-CONH2
35	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-(L-Ala)-P-CONH2
36	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-N-W-(L-Ala)-D-C(3)-W-P-CONH2
37	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-(L-Ala)-C(3)-W-P-CONH2
38	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-(L-Ala)-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
39	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-(D-Ala)-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
40	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-(L-Ala)-CONH2
41	Ac-M-(1Me-W)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
42	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-N-(1Me-W)-H-D-C(3)-W-P-CONH2
43	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-(1Me-W)-P-CONH2
44	Ac-M-W-T-(Chg)-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
45	Ac-M-W-T-(1Nal)-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
46	Ac-M-W-T-(2Nal)-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
49	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-(4Fluoro-F)-H-D-C(3)-W-P-CONH2
50	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-(4CF3-F)-H-D-C(3)-W-P-CONH2
51	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-(7Aza-W)-P-CONH2
52	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-(4Fluoro-F)-P-CONH2
53	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-(BIP)-H-D-C(3)-W-P-CONH2
71	Ac-W-T-I-(L-Glu)*-N-N-W-H-D-(L-2,4-Dab)*-W-P-CONH2 (* denota lactama entre cadenas laterales entre L-Glu y L-2,4-Dab)
72	Ac-M-W-T-I-C(3)-N-N-W-(D-Ala)-D-C(3)-W-P-CONH2
94	Ac-W-T-(t-Bu-Ala)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-CONH2
95	Ac-W-T-I-(L-Asp)*-N-N-W-H-D-(L-2,4-Dab)*-W-P-CONH2 (* denota lactama entre cadenas laterales entre L-Asp y L-2,4-Dab)
99	Ac-W-T-I-(L-Glu)*-N-N-W-H-D-(L-Dap)*-W-P-CONH2 (* denota lactama entre cadenas laterales entre L-Glu y L-Dap)
120	Ac-W-T-I-(L-Asp)*-N-N-W-H-D-(L-Dap)*-W-P-CONH2 (* denota lactama entre cadenas laterales entre L-Asp y L-Dap)
153	Ac-W-T-(NMe-tBuAla)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-CONH2

154	Ac-W-T-(NMe-tBuAla)-C(3)-[PipA(acético)]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
214	Ac-(4Fluoro-F)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
215	Ac-(4CF3-F)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
216	Ac-(PAF)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
217	Ac-(MAF)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
218	Ac-(OAF)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
236	Ac-W-T-(NMe-tBuAla)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-(aMe-P)-CONH2
247	Ac-W-T-I-C(3)-Lys(DOTA)-N-(2Nal)-H-D-C(3)-W-P-[D-Lys(DOTA)]-NH2
248	Ac-W-T-I-C(3)-N-Lys(DOTA)-(2Nal)-H-D-C(3)-W-P-[D-Lys(DOTA)]-NH2
249	Ac-W-T-I-C(3)-Lys(DOTA)-N-(2Nal)-H-D-C(3)-W-P-CONH2
250	Ac-W-T-I-C(3)-N-Lys(DOTA)-(2Nal)-H-D-C(3)-W-P-CONH2
253	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-[D-Lys(DOTA)]-NH2
254	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
300	Ac-W-T-(NMe-Nle)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
301	Ac-W-T-(Tbg)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
302	Ac-W-T-(α-ter-amilGly)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
303	Ac-W-T-(Alo-Ile)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
304	Ac-W-T-(Tbg)-C(3)-[3-(1-morfolinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2 (pico 1)
305	Ac-W-T-(t-Bu-Ala)-C(3)-[3-(1-morfolinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2 (pico 1)
306	Ac-W-T-(α-ter-amilGly)-C(3)-[3-(1-morfolinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2 (pico 1)
307	Ac-W-T-(Alo-Ile)-C(3)-[3-(1-morfolinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2 (pico 1)
308	Ac-W-T-(THPG)-C(3)-[3-(1-morfolinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2 (pico 1)
309	Ac-W-T-(Tbg)-C(3)-[3-(1-morfolinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2 (pico 2)
310	Ac-W-T-(t-Bu-Ala)-C(3)-[3-(1-morfolinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2 (pico 2)
311	Ac-W-T-(α-ter-amilGly)-C(3)-[3-(1-morfolinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2 (pico 2)
312	Ac-W-T-(Alo-Ile)-C(3)-[3-(1-morfolinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2 (pico 2)
313	Ac-W-T-(THPG)-C(3)-[3-(1-morfolinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2 (pico 2)
314	Ac-W-T-(t-Bu-Ala)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
315	Ac-W-T-(Tbg)-C(3)-N-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
316	Ac-W-T-(t-Bu-Ala)-C(3)-N-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
317	Ac-W-T-(THPG)-C(3)-N-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
318	Ac-W-T-(Chg)-C(3)-N-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
319	Ac-W-T-(THPG)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2

320	Ac-W-T-(NMe-Ile)-C(3)-N-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
321	Ac-W-T-(α -ter-amilGly)-C(3)-N-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
322	Ac-W-T-(Alo-Ile)-C(3)-N-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
323	Ac-W-T-(CHA)-C(3)-N-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
324	Ac-W-T-(Chg)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
325	Ac-W-T-(Chg)-C(3)-[3-(1-morfolinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
327	Ac-W-T-(THPG)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-(Ala)-C(3)-W-P-CONH2
328	Ac-W-T-(THPG)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-(Thr)-C(3)-W-P-CONH2
331	Ac-W-T-I-AlilG(4)-N-N-W-H-D-AlilG(4)-W-P-CONH2
332	Ac-(4Pya)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
333	Ac-(BIP)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
334	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-(Sar)-CONH2
335	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-(Aze)-CONH2
336	Ac-W-T-(Tbg)-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
337	Ac-W-T-(Env)-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
338	Ac-W-T-(THPG)-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
339	Ac-W-T-(Nle)-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
340	Ac-W-T-(CHA)-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
341	Ac-W-T-(CBA)-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
342	Ac-(5Qui)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
343	Ac-(4Fluoro-F)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
377	Ac-W-T-(Tbg)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-[Glu(gLys(OH)-Val-Met-AmBz-DOTA)]-D-C(3)-W-P-CONH2
378	Ac-W-T-(THPG)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-[Glu(gLys(OH)-Val-Met-AmBz-DOTA)]-D-C(3)-W-P-CONH2
379	Ac-W-T-(Chg)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(Chx-DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
380	Ac-W-T-(Chg)-C(3)-[3-(1-morfolinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(Chx-DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH2
381	Ac-W-T-(Chg)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-[Glu(gLys(OH)-Val-Met-AmBz-DOTA)]-D-C(3)-W-P-CONH2
382	Ac-(NmeW)-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
383	Ac-W-(NmeT)-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
384	Ac-W-T-I-C(3)-(NmeN)-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
385	Ac-W-T-I-C(3)-N-(NmeN)-W-H-D-C(3)-W-P-CONH2
386	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-(NmeW)-H-D-C(3)-W-P-CONH2
387	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-W-(NmeH)-D-C(3)-W-P-CONH2
388	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-(NmeD)-C(3)-W-P-CONH2
389	Ac-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-(NmeW)-P-CONH2
398	Ac-W-T-(Chg)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-CONH2
399	Ac-W-T-(Chg)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-(Thr)-C(1)-W-P-CONH2
400	Ac-W-T-(NMe-Ile)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-CONH2

401	Ac-W-T-(Chg)-C(oDBX)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH ₂
402	Ac-W-T-(Chg)-C(mDBX)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH ₂
404	Ac-(7Me-Trp)-T-(Chg)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH ₂
405	Ac-(7MeO-Trp)-T-(Chg)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH ₂
406	Ac-W-T-(Chg)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(G-G-TTDS-DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH ₂
407	Ac-W-T-(Chg)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(G-S-G-S-G-S-DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH ₂
408	Ac-(7Me-Trp)-T-(NMe-Nle)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH ₂
416	Ac-W-T-(Chg)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-(Ala)-C(1)-W-P-CONH ₂
417	Ac-W-T-(Chg)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-[D-Lys(PEG8-plPh)]-CONH ₂
418	Ac-W-T-(Chg)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-[D-Lys(PEG8-pBrPh)]-CONH ₂
419	Ac-W-T-(NMe-tBuAla)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH ₂
420	Ac-W-T-(Chg)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-[D-Lys(PEG8-plPh)]-CONH ₂
421	Ac-W-T-(Chg)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-[D-Lys(PEG8-pBrPh)]-CONH ₂
422	Ac-(7MeO-Trp)-T-(NMe-Nle)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(3)-W-P-CONH ₂
423	Ac-W-T-(t-Bu-Ala)-[D-Cys(1)]-N-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-CONH ₂
424	Ac-W-T-(t-Bu-Ala)-C(1)-N-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-[D-Cys(1)]-W-P-CONH ₂
425	Ac-W-T-(Chg)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-[Glu(gLys(OH)-Val-Met-AmBz-DOTA)]-D-C(1)-W-P-CONH ₂
428	Ac-(7Me-Trp)-T-(Chg)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-NH ₂
429	Ac-(7MeO-Trp)-T-(NM-Nle)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-NH ₂
430	Ac-(7MeO-Trp)-T-(Chg)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-CONH ₂
431	Ac-(7Me-Trp)-T-(NMe-Nle)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-CONH ₂
432	Ac-W-T-(Chg)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(Chx-DOTA)-D-C(1)-W-P-CONH ₂
434	Ac-W-T-(t-Bu-Ala)-C(3)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(Chx-DOTA)-D-C(3)-W-P-NH ₂
435	Ac-W-T-(t-Bu-Ala)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-COOH
436	Ac-W-T-(t-Bu-Ala)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(1)-W-(aMe-P)-COOH
437	Ac-W-T-(t-Bu-Ala)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(1)-W-(aMe-P)-CONH ₂
438	Ac-W-T-(t-Bu-Ala)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)- Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-[D-Lys(Ac)]-CONH ₂

439	Ac-W-T-(t-Bu-Ala)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-[D-Lys(Ac)]-COOH
440	Ac-(L-Nva)-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH ₂
441	Ac-(L-Nle)-W-T-I-C(3)-N-N-W-H-D-C(3)-W-P-CONH ₂
442	Ac-W-T-(NMe-tBuAla)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-CO ₂ H
443	Ac-W-T-(NMe-tBuAla)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-(aMe-P)-CO ₂ H
445	Ac-W-T-(NMe-tBuAla)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-[D-Lys(Ac)]-CONH ₂
446	Ac-W-T-(NMe-tBuAla)-C(1)-[3-(4-piperidinil)-Ala]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-[D-Lys(Ac)]-COOH
447	Ac-W-T-(NMe-tBuAla)-C(1)-[PipA(acético)]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-CONH ₂
448	Ac-W-T-(NMe-tBuAla)-C(1)-[PipA(Peg)]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-CONH ₂
449	Ac-W-T-(NMe-tBuAla)-C(1)-[PipA(acetato-DOTA)]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-CONH ₂
450	Ac-W-T-(NMe-tBuAla)-C(1)-[PipA(acético-Lys-PEG24-gE-palmitoil)]-N-(2Nal)-Lys(DOTA)-D-C(1)-W-P-CONH ₂

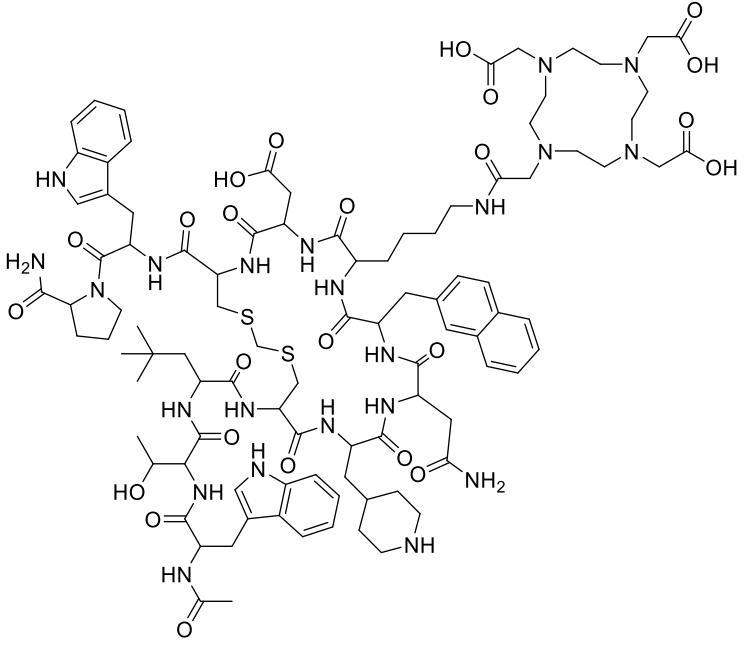
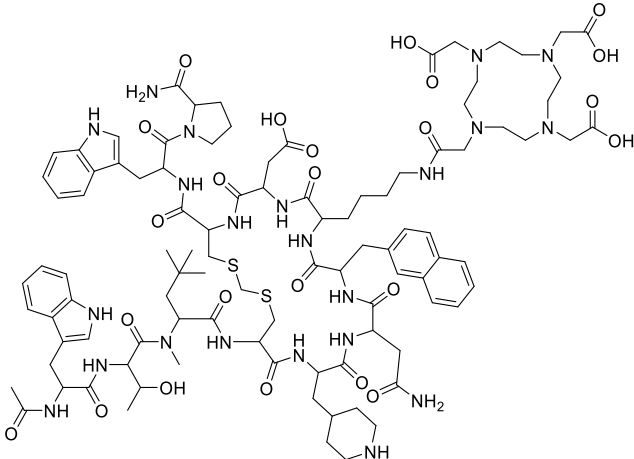
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

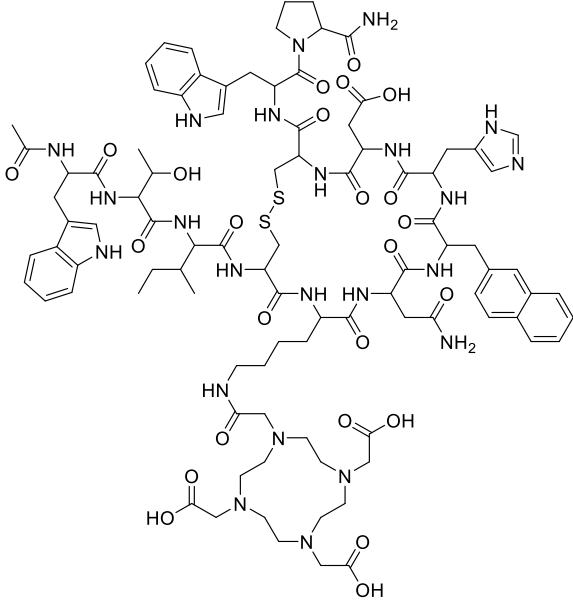
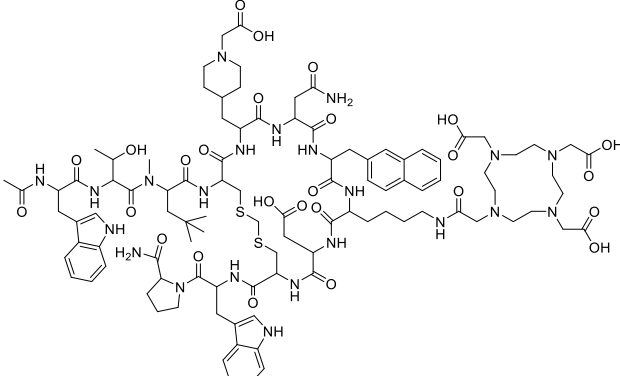
Nota: C(3) y/o Pen(3) en las secuencias anteriores en la Tabla B y a continuación indican los dos residuos Cisteína implicados en la formación de enlaces cíclicos con disulfuro.

- 5 Nota: C(1) y/o D-Cys(1) en las secuencias anteriores en la Tabla B y a continuación indican los dos residuos Cisteína implicados en la formación de enlaces cíclicos con un puente tioacetal (S-CH₂-S o metileno reticulante).

Aún en otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C se selecciona de un péptido en la Tabla C.

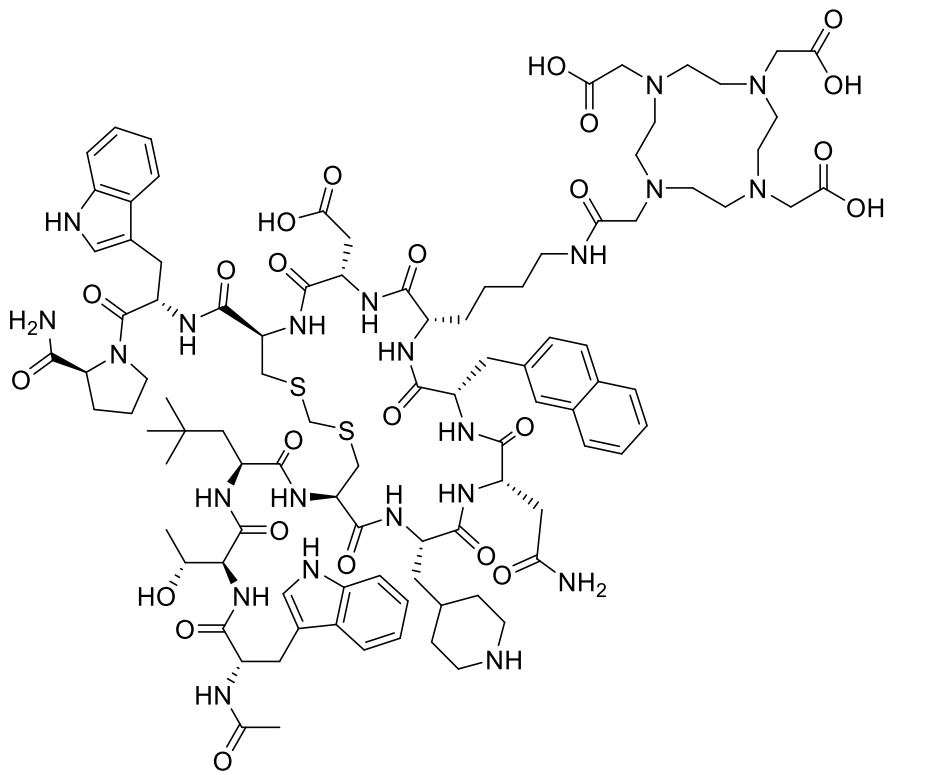
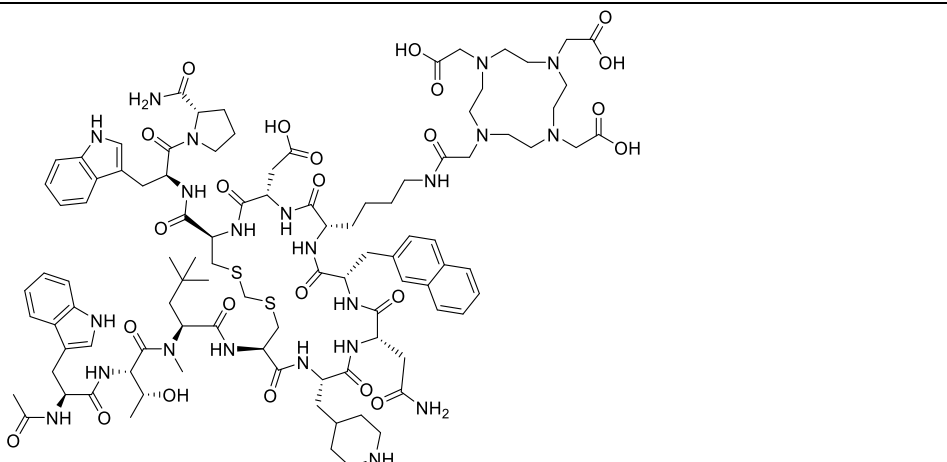
Tabla C.

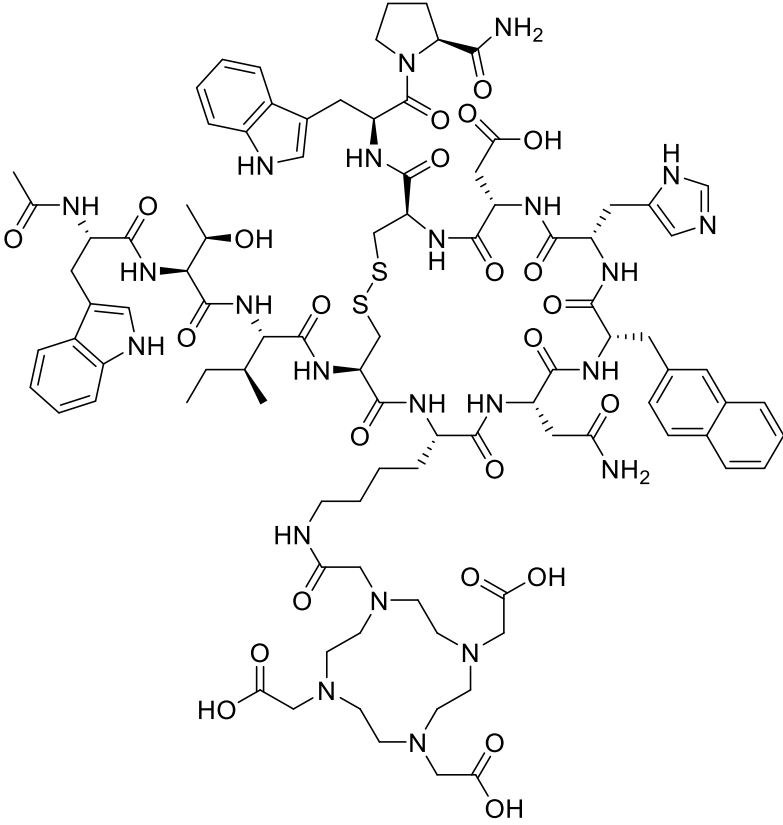
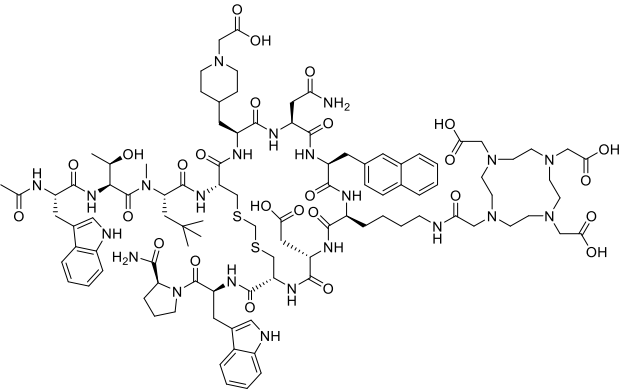
Estructura	Comp. Nro.
 Chemical structure of compound 94a, a complex polycyclic molecule featuring multiple amide, ester, and sulfonamide groups, along with a central sulfonamide moiety. The structure is highly branched and includes several fused ring systems. $C_{98}H_{136}N_{22}O_{24}S_2$	94a
 Chemical structure of compound 153a, a complex polycyclic molecule featuring multiple amide, ester, and sulfonamide groups, along with a central sulfonamide moiety. The structure is highly branched and includes several fused ring systems. $C_{99}H_{138}N_{22}O_{24}S_2$	153a

 C₉₄H₁₂₅N₂₃O₂₄S₂	249a
 C₁₀₁H₁₄₀N₂₂O₂₆S₂	447a

Aún en otra forma de realización, el péptido cíclico de Fórmula C se selecciona de un péptido en la Tabla C'.

Tabla C'.

Estructura	Comp. Nro.
 Chemical structure of compound 94, a complex polycyclic molecule featuring multiple amide, ester, and sulfide linkages, along with various aromatic and heterocyclic rings. The structure is highly branched and includes a large macrocyclic-like core with several side chains. $C_{98}H_{136}N_{22}O_{24}S_2$	94
 Chemical structure of compound 153, a complex polycyclic molecule similar to compound 94, but with distinct differences in the side chain arrangement and the presence of a terminal amide group. It also features multiple amide, ester, and sulfide linkages, along with various aromatic and heterocyclic rings. $C_{99}H_{138}N_{22}O_{24}S_2$	153

 $C_{94}H_{125}N_{23}O_{24}S_2$	249
 $C_{101}H_{140}N_{22}O_{26}S_2$	447

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un péptido descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 Los compuestos descritos en este documento pueden existir como tautómeros e isómeros ópticos (p. ej., enantiómeros, diastereómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas o no racémicas, y similares). La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn–Ingold–Prelog R–S. Los centros quirales, cuyas configuraciones absolutas se conocen, se etiquetan con los prefijos R y S, asignados mediante el
- 10 procedimiento estándar de la regla de secuencia y precedidos, cuando es necesario, por los localizadores apropiados (Pure & Appl. Chem. 45, 1976, 11–30). Algunos ejemplos contienen

estructuras químicas representadas o etiquetadas como (R*) o (S*). Cuando se utiliza (R*) o (S*) en el nombre de un compuesto o en su representación química, se pretende indicar que el compuesto es un isómero único puro en ese estereocentro; sin embargo, no se ha establecido la configuración absoluta de ese estereocentro. Por lo tanto, un compuesto designado como (R*) se refiere a un compuesto que es un isómero único puro en ese estereocentro con una configuración absoluta de (R) o (S), y un compuesto designado como (S*) se refiere a un compuesto que es un isómero único puro en ese estereocentro con una configuración absoluta de (R) o (S).

Los compuestos proporcionados en este documento también pueden incluir todos los isótopos de los átomos presentes en los compuestos intermediarios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Uno o más átomos constituyentes de los compuestos de la invención pueden reemplazarse o sustituirse con isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas formas de realización, el compuesto incluye por lo menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación pueden reemplazarse o sustituirse por deuterio. En algunas formas de realización, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas formas de realización, el compuesto incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de deuterio. Se conocen en la técnica métodos sintéticos para la incorporación de isótopos en compuestos orgánicos (Deuterium Labeling in Organic Chemistry, de Alan F. Thomas (New York, N. Y., Appleton–Century–Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange, de Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey y Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 7744–7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, de James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Los compuestos marcados isotópicamente pueden utilizarse en diversos estudios, tales como la espectroscopia de RMN, los experimentos de metabolismo y/o en ensayos.

En los compuestos aquí proporcionados, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular se entiende que representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Además, a menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio en una abundancia que es por lo menos 3000 veces mayor que la abundancia natural de deuterio, que es del 0,015 % (es decir, por lo menos 45 % de incorporación de deuterio).

En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio

designado de por lo menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75 % de deuterio), por lo menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o por lo menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio). Ejemplos de restos puente/grapas peptídicas para su uso con compuestos de la presente divulgación incluyen, entre otros: puentes a base de amida (p. ej., lactama); puentes a base de anillos aromáticos; cadenas de hidrocarburos; puentes de hidrocarburos a base de alquenos (p. ej., utilizando Fmoc-S-2-(2'pentenil)alanina); puentes clic a base de triazol, tales como reacciones de cicloadición 1,3-dipolares de Huisgen catalizadas por cobre(I) entre restos azido y alquínulo de cadena lateral (p. ej., Fmoc-L-Nle(ϵ N3) y Fmoc-D-Pra) (ver S. Kawamoto, et al., J. Med. Chem. 2012, 55(3), 1137-10 1146); grapas de dialquínulo (p. ej., 1,4-dietinilbenceno, dietinilpentano, dietinilaminas) para el engrapado de diazido-péptidos lineales; puentes de disulfuro, tioéter y bis-tioéter con enlaces de sulfuro; puentes de perfluorobenceno; o combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, los restos puente comprenden un enlace de amida entre una funcionalidad amina y una funcionalidad carboxilato, cada una, presente en la cadena lateral de un aminoácido, un aminoácido no natural o un residuo no aminoácido. En algunas formas de realización, las funcionalidades amina o carboxilato forman parte de un residuo no aminoácido o un residuo aminoácido no natural. En algunas formas de realización, el resto puente comprende un enlace de amida producido por la reacción de las cadenas laterales de los siguientes pares de aminoácidos: lisina y glutamato; lisina y aspartato; ornitina y glutamato; ornitina y aspartato; homolisina y ácido glutámico; homolisina y ácido aspártico; y otras combinaciones de aminoácidos, aminoácidos no naturales o residuos no aminoácidos que comprenden una amina primaria y un ácido carboxílico. En algunas formas de realización, los restos puente se forman mediante reacciones de ciclado mediante metátesis de olefinas.

En algunas formas de realización, el resto puente comprende un enlace de disulfuro formado entre dos residuos que contienen tiol. En algunas formas de realización, el resto puente comprende uno o más enlaces tioéter. Dichos enlaces tioéter pueden incluir los que se encuentran en compuestos de ciclo-tioalquilo. Estos enlaces pueden formarse durante una reacción de ciclado químico entre grupos modificados N-terminales de ácido cloroacético y residuos cisteína. En algunas formas de realización, los restos puente comprenden uno o más anillos de triazol.

En algunas formas de realización, los restos puente comprenden una o más cadenas de hidrocarburos (lineales o ramificadas) y/o anillos de hidrocarburos (cíclicos, heterocíclicos,

aromáticos o heteroaromáticos). En algunas formas de realización, se pueden introducir restos puente de hidrocarburos mediante reacción con reactivos que contienen múltiples haluros reactivos, que incluyen, sin limitación, poli(bromometil)bencenos, poli(bromometil)piridinas, poli(bromometil)alquil bencenos y/o (E)-1,4-dibromobut-2-eno.

5 Ejemplos de moléculas de poli(bromometil)benceno de la presente divulgación incluyen 1,2-bis(bromometil)benceno, 1,3-bis(bromometil)benceno y 1,4-bis(bromometil)benceno.

En algunas formas de realización, el grupo tiol de un residuo cisteína se reticula con otro residuo cisteína para formar un enlace de disulfuro. En algunas formas de realización, los grupos tiol de los residuos cisteína reaccionan con los grupos bromometilo de las moléculas de poli(bromometil)benceno para formar uniones estables (ver, por ejemplo, Timmerman et al., ChemBioChem (2005) 6: 821-824, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad).

En algunas formas de realización, se pueden utilizar moléculas de bis-, tris- y tetrakis(bromometil)benceno para generar restos puente y producir péptidos con uno, dos o tres bucles, respectivamente. Los grupos bromometilo de una molécula de poli(bromometil)benceno pueden estar dispuestos en el anillo de benceno, en carbonos de anillos adyacentes (orto- u o-), con un carbono de anillo que separa los dos grupos (meta- o m-), o en carbonos de anillos opuestos (para- o p-). En algunas formas de realización, se utilizan m-bis(bromometil)benceno (es decir, m-dibromoxileno), o-bis(bromometil)benceno (es decir, o-dibromoxileno) y/o p-bis(bromometil)benceno (es decir, p-dibromoxileno) para formar péptidos cíclicos. En algunas formas de realización, los grupos tiol de los residuos cisteína reaccionan con otros reactivos que comprenden uno o más grupos funcionales bromo para formar uniones estables. Dichos reactivos pueden incluir, entre otros, poli(bromometil)piridinas (p. ej., 2,6-bis(bromometil)piridina), poli(bromometil)alquil bencenos (p. ej., 1,2-bis(bromometil)-4-alquilbenceno) y/o (E)-1,4-dibromobut-2-eno.

En algunas formas de realización, un grupo amino de cadena lateral y un grupo amino terminal se reticulan con glutarato de disuccinimidilo (ver, p. ej., Millward et al., J. Am. Chem. Soc. 20 (2005) 127: 14142-14143). En algunas formas de realización, se utiliza un método enzimático que se sustenta en la reacción entre (1) una cisteína y (2) un grupo deshidroalanina o deshidrobutirina, catalizada por una sintetasa lantibiótica, para crear el enlace de tioéter (ver, p. ej., Levengood et al., Bioorg. and Med. Chem. Lett. (2008) 18: 3025-3028). El grupo funcional deshidro también puede generarse químicamente mediante la oxidación de cadenas laterales de aminoácidos que contienen selenio incorporadas durante la traducción (ver, p. ej., Seebeck et al., J. Am. Chem. Soc. 2006).

En algunas formas de realización, los restos puente comprenden un anillo aromático de 6 miembros (p. ej., benceno). En algunas formas de realización, los restos puente comprenden un anillo heterocíclico de 6 miembros que incluye un átomo de nitrógeno (p. ej.,

piridina). En algunas formas de realización, los restos puente comprenden un anillo heterocíclico de 6 miembros que incluye dos átomos de nitrógeno (p. ej., piridazina, pirimidina, pirazina). En algunas formas de realización, los restos puente comprenden un anillo heterocíclico de 6 miembros que incluye tres átomos de nitrógeno (p. ej., triazanos). En algunas formas de realización, los restos puente comprenden un anillo heterocíclico de 5 miembros que incluye un átomo de nitrógeno (p. ej., pirrol). En algunas formas de realización, los restos puente comprenden un anillo heterocíclico de 5 miembros que incluye dos átomos de nitrógeno (p. ej., imidazol, pirazol). En algunas formas de realización, los restos puente comprenden un anillo heterocíclico de 5 miembros que incluye tres átomos de nitrógeno (p. ej., triazoles).

Los péptidos de la presente divulgación pueden ciclarse a través del extremo carboxi-terminal, el extremo amino-terminal, o a través de cualquier otro punto de unión conveniente, tal como, por ejemplo, a través del azufre de una cisteína (p. ej., a través de la formación de enlaces de disulfuro entre dos residuos cisteína en una secuencia) o cualquier cadena lateral de un residuo de aminoácido. Otras uniones que forman bucles cíclicos pueden incluir, entre otros, uniones de maleimida, uniones de amida, uniones de éster, uniones de éter, uniones de tiol éter, uniones de hidrazona o uniones de acetamida.

En algunas formas de realización, los péptidos de la divulgación se forman utilizando un resto lactama. Dichos péptidos cíclicos pueden formarse, por ejemplo, mediante la síntesis en una resina Wang de soporte sólido utilizando la química estándar de Fmoc. En algunos casos, Fmoc-ASP(alil)-OH y Fmoc-LYS(alloc)-OH se incorporan a los péptidos para servir como monómeros precursores para la formación de puentes de lactama.

En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación son péptidos lineales. En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación son péptidos cíclicos. En algunas formas de realización, los péptidos cíclicos comprenden un enlace de disulfuro. En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación son péptidos lineales antes del paso de ciclado. En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación son péptidos lineales antes de la formación de un enlace de disulfuro.

Generalmente, la formación de enlaces de disulfuro implica una reacción entre las cadenas laterales de sulfhidrilo (SH) de dos residuos cisteína. Los enlaces de disulfuro adecuados proporcionan estabilidad a una proteína, lo que reduce las elecciones entrópicas adicionales que facilitan la progresión del plegamiento hacia el estado nativo al limitar las conformaciones desplegadas o mal plegadas.

Modificaciones terminales y conjugaciones.

Un método para proteger un péptido contra la degradación proteolítica implica la modificación química o "bloqueo" del extremo amino- y/o carboxi-terminal de los péptidos.

En este documento, los términos "modificado químicamente" o "bloqueado" se utilizan indistintamente para referirse a la introducción de un grupo bloqueador en el extremo o en ambos extremos del compuesto mediante la modificación covalente. Los grupos bloqueadores adecuados sirven para bloquear los extremos de los péptidos sin disminuir la actividad biológica de los péptidos. Cualquier residuo ubicado en el extremo amino- o carboxi-terminal, o en ambos, de los compuestos descritos puede modificarse químicamente. En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación comprenden una modificación N-terminal y/o C-terminal.

En una forma de realización, el extremo amino del compuesto se modifica químicamente mediante acetilación para producir un péptido N-acetilado (que puede representarse como "Ac-" en la estructura o fórmula de la presente divulgación). En otra forma de realización, el extremo carboxi-terminal de los péptidos descritos se modifica químicamente mediante amidación para obtener la carboxamida primaria en el extremo C-terminal (que puede representarse como "amida" en la secuencia de péptido, en la estructura o en las reivindicaciones de la presente divulgación). En algunas formas de realización, tanto el extremo amino como el carboxi-terminal se modifican químicamente mediante la acetilación y amidación, respectivamente. Sin embargo, son posibles otros grupos de bloqueo. Por ejemplo, el extremo amino puede bloquearse mediante la acilación con grupos tales como un grupo acetilo, un grupo benzoílo o aminoácidos naturales o no naturales, tales como la beta-alanina, bloqueados por un grupo acetilo; o mediante la alquilación con grupos tales como un grupo bencilo o un grupo butilo, o mediante la sulfonilación para producir sulfonamidas. De manera similar, el extremo carboxi-terminal se puede esterificar o convertir en una amida secundaria y acilsulfonamida o similares.

En algunas formas de realización, la función de bloqueo N-terminal se encuentra en una unión con el grupo amino terminal y puede seleccionarse del grupo: formilo; alcanóilo, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como acetilo, propionilo o butirilo; alquenoílo, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como hex-3-enoílo; alquinoílo, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como hex-5-inoílo; aroílo, tal como benzoílo o 1-naftoílo; heteroaróilo, tal como 3-pirroílo o 4-quinoloílo; alquilsulfonilo, tal como metanosulfonilo; arilsulfonilo, tal como bencenosulfonilo o sulfanililo; heteroarilsulfonilo, tal como piridin-4-sulfonilo; alcanóilo sustituido, que tiene de 1 a 10 átomo de carbono, tal como 4-aminobutirilo; alquenoílo sustituido, que tiene de 1 a 10 átomo de carbono, tal como 6-hidroxi-hex-3-enoílo; alquinoílo sustituido, que tiene de 1 a 10 átomo de carbono, tal como 3-hidroxi-hex-5-inoílo; aroílo sustituido, tal como 4-clorobenzoílo u 8-hidroxi-naft-2-oílo; heteroaróilo sustituido, tal como 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-quinazolin-6-oílo; alquilsulfonilo sustituido, tal como 2-aminoetanosulfonilo; arilsulfonilo sustituido, tal como 5-dimetilamino-1-naftalenosulfonilo; heteroarilsulfonilo sustituido, tal como 1-metoxi-6-isoquinolinasulfonilo;

carbamoílo o tiocarbamoílo; carbamoílo sustituido ($R'-NH-CO$) o tiocarbamoílo sustituido ($R'-NH-CS$), donde R' es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido; carbamoílo sustituido ($R'-NH-CO$) y tiocarbamoílo sustituido ($R'-NH-CS$), donde R' es alcanoílo, alquenoílo, alquinoílo, aroílo, heteroaróílo, alcanoílo sustituido, alquenoílo sustituido, alquinoílo sustituido, aroílo sustituido o heteroaróílo sustituido, todos como se definieron anteriormente; Lys-(Gly) n , donde $n = 1-8$; o Tyr-30 (Gly) n , donde $n = 1-8$.

En algunas formas de realización, la función de bloqueo del extremo C-terminal puede estar o bien en un enlace de amida con el carboxilo terminal, o en un enlace de éster con el carboxilo terminal. Las funciones de bloqueo que proporcionan un enlace de amida se designan NR_1R_2 , donde cada R_1 y R_2 pueden seleccionarse independientemente del siguiente grupo: hidrógeno; alquilo, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, isopropilo; alquenilo, preferentemente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como prop-2-enilo; alquinilo, preferentemente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como prop-2-inilo; alquilo sustituido que tiene de 1 a 10 átomo de carbono, tal como hidroxialquilo, alcoxialquilo, mercaptoalquilo, alquiltioalquilo, halogenoalquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcanoilalquilo, carboxialquilo, carbamoilalquilo; alquenilo sustituido que tiene de 1 a 10 átomo de carbono, tal como hidroxialquenilo, alcoxialquenilo, mercaptoalquenilo, alquiltioalquenilo, halogenoalquenilo, cianoalquenilo, aminoalquenilo, alquilaminoalquenilo, dialquilaminoalquenilo, alcanoilalquenilo, carboxialquenilo, carbamoilalquenilo; alquinilo sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como hidroxialquinilo, alcoxialquinilo, mercaptoalquinilo, alquiltioalquinilo, halogenoalquinilo, cianoalquinilo, aminoalquinilo, alquilaminoalquinilo, dialquilaminoalquinilo, alcanoilalquinilo, carboxialquinilo, carbamoilalquinilo; aroilalquilo que tiene hasta 10 átomos de carbono, tal como fenacilo o 2-benzoiletilo; arilo, tal como fenilo o 1-naftilo; heteroarilo, tal como 4-quinolilo; alcanoílo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como acetilo o butirilo; aroílo, tal como benzoílo; heteroaróílo, tal como 3-quinoloílo; OR' o $NR'R''$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, acilo, aroílo, sulfonilo, sulfinilo, SO_2-R''' o $SO-R'''$ donde R''' es alquilo, arilo, heteroarilo, alquenilo o alquinilo, sustituido o no sustituido.

En algunas formas de realización, las funciones de bloqueo que proporcionan un enlace de éster se designan OR , donde R puede ser: alcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquiloxi; heteroaralquiloxi; alcoxi sustituido; ariloxi sustituido; heteroariloxi sustituido; aralquiloxi sustituido; o heteroaralquiloxi sustituido.

En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden comprender modificaciones en el extremo C-terminal de la secuencia peptídica con uno o

más de los siguientes restos: NH_2 , NH-CH_3 ; $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_3$; $\text{NH-CH-(CH}_3)_2$, $\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NH-CH}_2\text{CH-(CH}_3)_2$, $\text{N(CH}_3)_2$, $\text{N(CH}_2\text{-CH}_3)_2$ u OH .

En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden comprender modificaciones en el extremo N-terminal de la secuencia peptídica con uno o más restos de base peptídica. En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden comprender modificaciones en el extremo C-terminal de la secuencia peptídica con una o más restos de base peptídica. En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden comprender modificaciones tanto del extremo N-terminal como del extremo C-terminal de la secuencia peptídica con uno o más restos de base peptídica.

En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden comprender modificaciones del extremo N-terminal de la secuencia peptídica con uno o más restos de base no peptídica. En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden comprender modificaciones del extremo C-terminal de la secuencia peptídica con uno o más restos de base no peptídica. En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden comprender modificaciones tanto del extremo N-terminal de la secuencia peptídica como del extremo C-terminal de la secuencia peptídica con uno o más restos de base no peptídica.

En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden comprender modificaciones en el extremo N-terminal que comprenden una sarta de 5 o 6 aminoácidos Glu. En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden comprender modificaciones en el extremo N-terminal que comprenden una sarta de 5 o 6 aminoácidos Lys. En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden comprender modificaciones en el extremo N-terminal que comprenden una sarta de 5 o 6 aminoácidos, cada uno, seleccionado independientemente de Glu o Lys.

En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación comprenden un péptido N-terminal que consiste en una cadena de alrededor de 15 a alrededor de 400 aminoácidos idénticos. En algunas formas de realización, el péptido N-terminal comprende alrededor de 25 a alrededor de 300 aminoácidos idénticos, alrededor de 50 a alrededor de 200 aminoácidos idénticos, alrededor de 75 a alrededor de 150 aminoácidos idénticos, alrededor de 90 a alrededor de 120 aminoácidos idénticos o alrededor de 100 a alrededor de 110 aminoácidos idénticos. En algunas formas de realización, el péptido N-terminal comprende: polipéptidos de poli(ácido glutámico) (PGa), polipéptidos de poli(ácido aspártico) (PAs), polipéptidos de poli(lisina) (Ply), polipéptidos de poli(arginina) (PAr), polipéptidos de poli(histidina) (PHi), polipéptidos de poli(ornitina) (POr), o combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación comprenden una modificación N-terminal. En otra forma de realización, la modificación N-terminal

comprende un grupo acetilo N-terminal (representado como Ac). Por ejemplo, en las SEQ ID NO: 24–44 y 67–89 de la Tabla 2, el grupo metionina N-terminal se bloquea con anhídrido acético u otros reactivos apropiados durante la síntesis de péptidos, lo que da lugar a una molécula acetilada en el extremo N-terminal. En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación comprenden una modificación C-terminal. En otra forma de realización, la modificación C-terminal comprende un grupo amida (representado como amida o CONH₂). Por ejemplo, en las SEQ ID NO: 24–44 y 67–89 de la Tabla 2, el grupo serina C-terminal se sintetiza como una amida durante la síntesis de péptidos, lo que da lugar a una molécula amidada en el extremo C-terminal.

En algunas formas de realización, los restos de direccionamiento incluyen una o más secuencias peptídicas que se unen a DLL3 enumeradas en la Tabla 2 o uno de sus fragmentos o variantes. En algunas formas de realización, las construcciones de direccionamiento incluyen restos de direccionamiento que incluyen una o más secuencias peptídicas que se unen a DLL3 enumeradas en la Tabla 2 o uno de sus fragmentos o variantes.

Por ejemplo, las secuencias de aminoácidos con SEQ ID NO: 3–24 son péptidos lineales no modificados, sin grupos de bloqueo antes de la formación de un enlace de disulfuro. Las secuencias de aminoácidos con SEQ ID NO: 24–44 son péptidos lineales con un grupo acetilo en el extremo N-terminal y un grupo amida en el extremo C-terminal antes de la formación de un enlace de disulfuro. Las secuencias de aminoácidos con SEQ ID NO: 45–66 son péptidos cíclicos no modificados, sin grupos de bloqueo después de la formación de un enlace de disulfuro. Las secuencias de aminoácidos con SEQ ID NO: 67–89 son péptidos cíclicos con un grupo acetilo en el extremo N-terminal y un grupo amida en el extremo C-terminal después de la formación de un enlace de disulfuro.

Tabla 2. Secuencias de péptidos que se une a DLL3	
Secuencia	SEQ ID NO
MWTICADWAQCWP	3
WTICADWAQCWP	4
MWTICNNWHDCWP	5
MWKICSDWQNCWP	6
MWHICQEWATCWP	7
MWTLCDTWDTCTCFP	8
MWTLCDNWQTCWP	9
MWQLCEWNNCWPV	10
MWVLCEWHECWPG	11
MDCNFFDCDAWTW	12
MWMLCDWDKDCWP	13
MVWVPCEWDDCFY	14

MSDCWLQWNCPPD	15
WTICNNWHDCWP	16
AWTICNNWHDCWP	17
MWTICNNWHACWP	18
MWTICNNWHDCAP	19
MWTICNNWHDCWA	20
MWAICNNWHDCWP	21
MWTACNNWHDCWP	22
MWTICANWHDCWP	23
Ac-MWTICADWAQCWP-CONH2	24
Ac-WTICADWAQCWP-CONH2	25
Ac-MWTICNNWHDCWP-CONH2	26
Ac-MWKICSDWQNCWP-CONH2	27
Ac-MWHICQEWATCWP-CONH2	28
Ac-MWTLCDTWDTCTP-CONH2	29
Ac-MWTLCDNWQTCWP-CONH2	30
Ac-MWQLCEWNNCWPV-CONH2	31
Ac-MWVLCEWHECWPG-CONH2	32
Ac-MDCNFFDCDAWTW-CONH2	33
Ac-MWMLCDWDKDCWP-CONH2	34
Ac-MVWVPCEWDDCFY-CONH2	35
Ac-MSDCWLQWNCPPD-CONH2	36
Ac-WTICNNWHDCWP-CONH2	37
Ac-AWTICNNWHDCWP-CONH2	38
Ac-MWTICANWHDCWP-CONH2	39
Ac-MWTICNNWHACWP-CONH2	40
Ac-MWTICNNWHDCAP-CONH2	41
Ac-MWTICNNWHDCWA-CONH2	42
Ac-MWAICNNWHDCWP-CONH2	43
Ac-MWTACNNWHDCWP-CONH2	44
[Cyc(5,11)]MWTICADWAQCWP	45
[Cyc(4,10)]WTICADWAQCWP	46
[Cyc(5,11)]MWTICNNWHDCWP	47
[Cyc(5,11)]MWKICSDWQNCWP	48
[Cyc(5,11)]MWHICQEWATCWP	49
[Cyc(5,11)]MWTLCDTWDTCTP	50
[Cyc(5,11)]MWTLCDNWQTCWP	51
[Cyc(5,10)]MWQLCEWNNCWPV	52
[Cyc(5,10)]MWVLCEWHECWPG	53
[Cyc(3,8)]MDCNFFDCDAWTW	54
[Cyc(5,11)]MWMLCDWDKDCWP	55
[Cyc(6,11)]MVWVPCEWDDCFY	56
[Cyc(4,10)]MSDCWLQWNCPPD	57
[Cyc(4,10)]WTICNNWHDCWP	58
[Cyc(5,11)]AWTICNNWHDCWP	59
[Cyc(5,11)]MWTICANWHDCWP	60

[Cyc(5,11)]MWTICNNWHACWP	61
[Cyc(5,11)]MWTICNNWHDCAP	62
[Cyc(5,11)]MWTICNNWHDCWA	63
[Cyc(5,11)]MWAICNNWHDCWP	65
[Cyc(5,11)]MWTACNNWHDCWP	66
[Cyc(5,11)]Ac-MWTICADWAQCWP-CONH2	67
[Cyc(4,10)]Ac-WTICADWAQCWP-CONH2	68
[Cyc(5,11)]Ac-MWTICNNWHDCWP-CONH2	69
[Cyc(5,11)]Ac-MWKICSDWQNCWP-CONH2	70
[Cyc(5,11)]Ac-MWHICQEWATCWP-CONH2	71
[Cyc(5,11)]Ac-MWTLCDTWDTCFP-CONH2	72
[Cyc(5,11)]Ac-MWTLCDNWQTCWP-CONH2	73
[Cyc(5,10)]Ac-MWQLCEWNNCWPV-CONH2	74
[Cyc(5,10)]Ac-MWVLCEWHECWPG-CONH2	75
[Cyc(3,8)]Ac-MDCNFFDCDAWTW-CONH2	76
[Cyc(5,11)]Ac-MWMLCDWDKDCWP-CONH2	77
[Cyc(6,11)]Ac-MVWVPCEWDDCFY-CONH2	78
[Cyc(4,10)]Ac-MSDCWLQWNCPPD-CONH2	79
[Cyc(4,10)]DOTA-WTICNNWHDCWP-CONH2	80
[Cyc(5,11)]Ac-(d-Ala)WTICNNWHDCWP-CONH2	81
[Cyc(5,11)]Ac-MWTIC(d-Ala)NWHDCWP-CONH2	82
[Cyc(5,11)]Ac-MWTICNNWH(d-Ala)CWP-CONH2	83
[Cyc(5,11)]Ac-MWTICNNWHDC(d-Ala)P-CONH2	84
[Cyc(5,11)]Ac-MWTICNNWHDCW(d-Ala)-CONH2	85
[Cyc(5,11)]Ac-(L-Ala)WTICNNWHDCWP-CONH2	86
[Cyc(5,11)]Ac-MW(L-Ala)ICNNWHDCWP-CONH2	87
[Cyc(5,11)]Ac-MWT(L-Ala)CNNWHDCWP-CONH2	88
[Cyc(5,11)]Ac-MWTIC(L-Ala)NWHDCWP-CONH2	89

Los polipéptidos de la divulgación pueden ser peptidomiméticos. Un "peptidomimético" o "mimético de polipéptido" es un polipéptido cuya molécula contiene elementos estructurales que no se encuentran en los polipéptidos naturales (es decir, polipéptidos comprendidos únicamente por los 20 aminoácidos proteinogénicos). En algunas formas de realización, los peptidomiméticos son capaces de recapitular o imitar la(s) acción(es) biológica(s) de un péptido natural. Un peptidomimético puede diferir en muchos aspectos de los polipéptidos naturales, por ejemplo, mediante cambios en la estructura del espinazo, o mediante la presencia de aminoácidos que no se encuentran en la naturaleza. En algunos casos, los peptidomiméticos pueden incluir aminoácidos con cadenas laterales que no se encuentran entre los 20 aminoácidos proteinogénicos conocidos; restos puente de base no polipeptídica utilizados para efectuar el ciclado entre los extremos o las porciones internas de la molécula; sustituciones del resto de hidrógeno del enlace de amida por grupos metilo (N-metilación) u otros grupos alquilo; sustituciones del resto hidrógeno alfa del aminoácido por grupos metilo

(alfa–metilación) u otros grupos alquilo; sustitución de un enlace peptídico por un grupo químico o un enlace resistente a tratamientos químicos o enzimáticos; modificaciones de los extremos N– y C–terminales; y/o conjugación con una extensión no peptídica (tal como polietilenglicol, lípidos, carbohidratos, nucleósidos, nucleótidos, bases nucleosídicas, diversas moléculas pequeñas o grupos fosfato o sulfato).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aminoácido" incluye los residuos de los aminoácidos naturales, así como de los aminoácidos no naturales. Los 20 aminoácidos proteinogénicos naturales se identifican y se denominan en el presente documento mediante designaciones de una letra o de tres letras, de la siguiente manera:

ácido aspártico (Asp:D), isoleucina (Ile:I), treonina (Thr:T), leucina (Leu:L), serina (Ser:S), tirosina (Tyr:Y), ácido glutámico (Glu:E), fenilalanina (Phe:F), prolina (Pro:P), histidina (His:H), glicina (Gly:G), lisina (Lys:K), alanina (Ala:A), arginina (Arg:R), cisteína (Cys:C), triptófano (Trp:W), valina (Val:V), glutamina (Gln:Q), metionina (Met:M) y asparagina (Asn:N). Los aminoácidos naturales existen en sus formas estereoisómeras levogiratorias (L). Los aminoácidos a los que se hace referencia en este documento son L–estereoisómeros, salvo que se indique lo contrario. El término "aminoácido" también incluye aminoácidos que portan un grupo protector amino convencional (p. ej., acetilo o benciloxycarbonilo), así como aminoácidos naturales y no naturales protegidos en el extremo carboxi–terminal (p. ej., como un éster o una amida de alquilo (C1–C6), fenilo o bencilo; o como una alfa–metilbencil amida). Los expertos en la técnica conocen otros grupos protectores amino y carboxi adecuados (véase, por ejemplo, Greene, T. W.; Wutz, P. G. M., *Protecting Groups In Organic Síntesis*; segunda edición, 1991, Nueva York, John Wiley & Sons, Inc., y los documentos allí citados, cuyo contenido se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad). Los polipéptidos y/o las composiciones de péptidos de la presente divulgación también pueden incluir aminoácidos modificados.

Los aminoácidos "no naturales" tienen cadenas laterales u otras características que no están presentes en los 20 aminoácidos naturales mencionados anteriormente e incluyen, entre otros: N–metil aminoácidos, N–alquil aminoácidos, alfa, aminoácidos sustituidos alfa, beta–aminoácidos, alfa–hidroxi aminoácidos, D–aminoácidos y otros aminoácidos no naturales conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Josephson et al., (2005) *J. Am. Chem. Soc.* 127: 11727–11735; Forster, A. C. et al. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 6353–6357; Subtelny et al., (2008) *J. Am. Chem. Soc.* 130: 6131–6136; Hartman, M. C. T. et al (2007) *PLoS ONE* 2:e972; y Hartman et al. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 4356–4361). Otros aminoácidos no naturales útiles para la optimización de polipéptidos y/o composiciones peptídicas de la presente divulgación incluyen, entre otros, ácido 1,2,3,4–tetrahidroisoquinolin–1–carboxílico, ácido 1–amino–2,3–hidro–1H–indeno–1–carboxílico, homolisina, homoarginina, homoserina, ácido 2–aminoadípico, ácido 3–aminoadípico, beta–

alanina, ácido aminopropiónico, ácido 2-aminobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 5-aminopentanoico, ácido 5-aminohexanoico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2-aminoheptanoico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminoisobutírico, ácido 2-aminopimélico, desmosina, ácido 2,3-diaminopropiónico, N-etilglicina, N-etilasparagina.

5 homoprolina, hidroxilisina, alo-hidroxilisina, 3-hidroxiprolina, 4-hidroxiprolina, isodesmosina, alo-isoleucina, N-metilpentilglicina, naftilalanina, ornitina, pentilglicina, tioprolina, norvalina, ter-butilglicina (también conocida como ter-leucina), fenilglicina, azatriptófano, 5-azatriptófano, 7-azatriptófano, 4-fluorofenilalanina, penicilamina, sarcosina, homocisteína, ácido 1-aminociclopropanocarboxílico, ácido 1-aminociclobutanocarboxílico, ácido 1-

10 aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-aminociclohexanocarboxílico, ácido 4-aminotetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, ácido (S)-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)propanoico, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, ciclopropilglicina, η - ω - metil-arginina, 4-clorofenilalanina, 3-clorotirosina, 3-fluorotirosina, 5-fluorotriptófano, 5-clorotriptófano, citrulina, 4-cloro-homofenilalanina, homofenilalanina, 4-aminometil-fenilalanina, 3-

15 aminometil-fenilalanina, octilglicina, norleucina, ácido tranexámico, ácido 2-amino pentanoico, ácido 2-amino hexanoico, ácido 2-amino heptanoico, ácido 2-amino octanoico, ácido 2-amino nonanoico, ácido 2-amino decanoico, ácido 2-amino undecanoico, ácido 2-amino dodecanoico, ácido aminovalérico y ácido 2-(2-aminoetoxi)acético, ácido piperídico, 2-carboxi azetidina, hexafluoroleucina, 3-fluorovalina, ácido 2-amino-4,4-difluoro-3-

20 metilbutanoico, 3-fluoro-isoleucina, 4-fluoro-isoleucina, 5-fluoroisoleucina, 4-metil-fenilglicina, 4-etil-fenilglicina, 4-isopropil-fenilglicina, ácido (S)-2-amino-5-azidopentanoico (también denominado en este documento "X02"), ácido (S)-2-aminohept-6-enoico (también denominado en este documento "X30"), ácido (S)-2-aminopent-4-inoico (también denominado en este documento "X31"), ácido (S)-2-aminopent-4-enoico (también

25 denominado en este documento "X12"), ácido (S)-2-amino-5-(3-metilguanidino) pentanoico, ácido (S)-2-amino-3-(4-(aminometil)fenil)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(3-(aminometil)fenil)propanoico, ácido (S)-2-amino-4-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)butanoico, (S)-leucinol, (S)-valinol, (S)-ter-leucinol, (R)-3-metilbutan-2-amina, (S)-2-metil-1-fenilpropan-1-amina y (S)-N,2-dimetil-1-(piridin-2-il)propan-1-amina, ácido (S)-

30 2-amino-3-(oxazol-2-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(oxazol-5-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)propanoico y ácido (S)-2-amino-3-(1H-indazol-3-il)propanoico, ácido (S)-2-amino-3-(oxazol-2-il)butanoico, ácido (S)-2-amino-3-(oxazol-5-il)butanoico, ácido (S)-2-amino-3-(1,3,4-oxadiazol-2-

35 il)butanoico, ácido (S)-2-amino-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il) butanoico, ácido (S)-2-amino-3-(5-fluoro-1H-indazol-3-il) butanoico y ácido (S)-2-amino-3-(1H-indazol-3-il) butanoico,

ácido 2-(2'-MeOfenil)-2-amino acético, ácido tetrahidro-3-isoquinolincarboxílico y sus estereoisómeros (incluidos, entre otros, los isómeros D y L).

Otros aminoácidos no naturales útiles para la optimización de polipéptidos o composiciones peptídicas de la presente divulgación incluyen, entre otros, aminoácidos halogenados en los que uno o más átomos de hidrógeno unidos al carbono se sustituyen por uno o más átomos de halógeno. El número de átomos de halógeno incluidos puede variar desde 1 hasta todos los átomos de hidrógeno, inclusive.

En algunas formas de realización, los aminoácidos no naturales útiles para la optimización de polipéptidos o composiciones peptídicas de la presente divulgación incluyen, entre otros, aminoácidos fluorados en los que uno o más átomos de hidrógeno unidos al carbono se sustituyen por uno o más átomos de flúor. El número de átomos de flúor incluidos puede variar desde 1 hasta todos los átomos de hidrógeno, inclusive. Ejemplos de dichos aminoácidos incluyen, entre otros, 3-fluoroprolina, 3,3-difluoroprolina, 4-fluoroprolina, 4,4-difluoroprolina, 3,4-difluoroprolina, 3,3,4,4-tetrafluoroprolina, 4-fluorotriptófano, 5-fluorotriptófano, 6-fluorotriptófano, 7-fluorotriptófano y sus estereoisómeros.

En algunas formas de realización, los aminoácidos no naturales útiles para la optimización de polipéptidos o composiciones peptídicas de la presente divulgación incluyen, entre otros, aminoácidos clorados en los que uno o más átomos de hidrógeno unidos al carbono se sustituyen por uno o más átomos de cloro. El número de átomos de cloro incluidos puede variar de 1 a 25, incluyendo todos los átomos de hidrógeno.

Otros aminoácidos no naturales útiles para la optimización de los péptidos de la divulgación incluyen, entre otros, aquellos disustituidos en el carbono α . Estos incluyen aminoácidos en los que los dos sustituyentes en el carbono α son iguales, por ejemplo, el ácido α -amino isobutírico y el ácido 2-amino-2-etilbutanoico, así como aquellos donde los sustituyentes son diferentes, por ejemplo, la α -metilfenilglicina y la α -metilprolina. Además, los sustituyentes en el carbono α pueden tomarse juntos para formar un anillo, por ejemplo, ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, ácido 1-aminociclobutanocarboxílico, ácido 1-aminociclohexanocarboxílico, ácido 3-aminotetrahidrofurano-3-carboxílico, ácido 3-aminotetrahidropirano-3-carboxílico, ácido 4-aminotetrahidropirano-4-carboxílico, ácido 3-aminopirrolidina-3-carboxílico, ácido 3-aminopiperidina-3-carboxílico, ácido 4-aminopiperidina-4-carboxílico y sus estereoisómeros.

Otros aminoácidos no naturales útiles para la optimización de péptidos o composiciones peptídicas de la presente divulgación incluyen, entre otros, análogos del triptófano en los que el sistema de anillo indol se sustituye por otro sistema de anillo bicíclico de 9 o 10 miembros que comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O S. Cada sistema de anillo puede estar saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado. El sistema de anillo puede estar sustituido por 0, 1, 2, 3

o 4 sustituyentes en cualquier átomo sustituible. Cada sustituyente puede seleccionarse independientemente de H, F, Cl, Br, CN, COOR, CONRR', oxo, OR o NRR'. Cada R y R' pueden seleccionarse independientemente de H, C₁-C₂₀ alquilo o C₁-C₂₀- alquilo-O-C₁-C₂₀ alquilo.

5 En algunas formas de realización, los análogos de triptófano (también denominados en el presente documento "análogos de triptófano") pueden ser útiles para optimizar los péptidos o las composiciones peptídicas de la divulgación. Los análogos de triptófano pueden incluir, entre otros, 5-fluorotriptófano [(5-F)W], 5-metil-O-triptófano [(5-MeO)W], 1-metiltriptófano [(1-Me-W) o (1-Me)W], D-triptófano (D-Trp), azatriptófano (incluidos, entre
10 otros, 4-azatriptófano, 7-azatriptófano y 5-azatriptófano), 5-clorotriptófano, 4-fluorotriptófano, 6-fluorotriptófano, 7-fluorotriptófano y sus estereoisómeros. Salvo que se indique lo contrario, el término "azatriptófano" y su abreviatura, "azaTrp", como se utilizan en el presente documento, se refieren al 7-azatriptófano.

Los residuos de aminoácidos modificados útiles para la optimización de péptidos y/o
15 composiciones peptídicas de la presente divulgación incluyen, entre otros, aquellos que están bloqueados químicamente (de forma reversible o irreversible); modificados químicamente en su grupo amino N-terminal o en sus grupos de cadena lateral; modificados químicamente en el espinazo de amida, por ejemplo, estereoisómeros N-metilados, D (aminoácidos no naturales) y L (aminoácidos naturales); o residuos en los que los grupos funcionales de la
20 cadena lateral están modificados químicamente a otro grupo funcional. En algunas formas de realización, los aminoácidos modificados incluyen, entre otros, sulfóxido de metionina; sulfano de metionina; ácido aspártico-(meta metil éster), un aminoácido modificado del ácido aspártico; N-etilglicina, un aminoácido modificado de glicina; carboxamida de alanina; y/o un aminoácido modificado de alanina. Los aminoácidos no naturales pueden adquirirse de
25 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Bachem (Torrance, CA) u otros proveedores. Los aminoácidos no naturales pueden incluir además cualquiera de los enumerados en la Tabla 2 de la Publicación de Patente Estadounidense US 2011/0172126, cuyo contenido se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

En algunas formas de realización, los aminoácidos utilizados en la presente
30 divulgación se modifican utilizando un agente derivatizante orgánico proteináceo o no proteináceo. En algunas formas de realización, los aminoácidos utilizados en la presente divulgación se modifican mediante modificación postraducción. En algunas formas de realización, las modificaciones se introducen mediante la reacción de los residuos de aminoácidos diana del péptido con un agente derivatizante orgánico capaz de reaccionar con
35 cadenas laterales o residuos terminales seleccionados. En algunas formas de realización, las modificaciones se introducen aprovechando los mecanismos de modificaciones postraducción que funcionan en células huéspedes recombinantes seleccionadas. Ciertas

modificaciones postraducción son el resultado de la acción de las células huéspedes recombinantes sobre un péptido expresado. A modo de ejemplo, los residuos glutamilo y asparaginilo se desamidán frecuentemente de manera postraducción hasta los correspondientes residuos glutamilo y aspártico en ciertas condiciones postraducción (p. ej., en condiciones ligeramente ácidas). Otras modificaciones postraducción incluyen: hidroxilación de prolina y lisina; fosforilación de grupos hidroxilo de residuos tirosinilo, serilo o treonilo; y metilación de los grupos alfa-amino de las cadenas laterales de lisina, arginina e histidina (véase, por ejemplo, Creighton et al., *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, págs. 79–86).

En algunas formas de realización, las modificaciones de aminoácidos incluyen el enlace de polímeros no proteináceos a los péptidos de la presente divulgación. Entre los ejemplos de polímeros no proteináceos se incluyen polímeros sintéticos hidrófilos (es decir, polímeros no naturales), tales como los polímeros de polivinilo hidrófilos (p. ej., alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona). Entre los ejemplos de polímeros no proteináceos también se incluyen polietilenglicol, polipropilenglicol y polioxialquilenos. En algunas formas de realización, las modificaciones de aminoácidos incluyen el enlace de polímeros no proteináceos a los péptidos de la presente divulgación, como se describe en los documentos US 4640835, US 4496689, US 4301144, US 4670417, US 4791192 y US 4179337, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia en su totalidad, en relación con las modificaciones de aminoácidos para la presente divulgación.

Síntesis de péptidos.

La presente divulgación presenta métodos para sintetizar péptidos y compuestos de la presente divulgación. En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden obtenerse induciendo la formación de un enlace covalente entre un grupo amino en el extremo N-terminal de un péptido (si se proporciona) y un grupo carboxilo de un resto de cadena lateral de aminoácido reactivo (si se proporciona). En algunas formas de realización, los péptidos y compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse mediante cualquier procedimiento convencional conocido para la formación de una unión peptídica entre aminoácidos. Dichos procedimientos convencionales incluyen, por ejemplo, cualquier procedimiento en fase de solución que permita la condensación entre el grupo alfa amino libre de un aminoácido o residuo del mismo (que tiene su grupo carboxilo u otros grupos reactivos protegidos) y el grupo carboxilo primario libre de otro aminoácido o residuo del mismo (que tiene su grupo amino u otros grupos reactivos protegidos). En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden sintetizarse mediante síntesis en fase sólida y purificarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Se puede utilizar cualquiera de los diversos procedimientos conocidos que utilizan diversas resinas y reactivos para preparar los péptidos de la presente divulgación.

En algunas formas de realización, el proceso de síntesis de péptidos puede llevarse a cabo mediante un procedimiento en el que cada aminoácido de la secuencia deseada se añade uno a uno, en sucesión, a otro aminoácido o residuo del mismo. En algunas formas de realización, el proceso de síntesis de péptidos puede llevarse a cabo mediante un procedimiento en el que primero se sintetizan múltiples fragmentos peptídicos con porciones de la secuencia de aminoácidos deseada, y luego se condensan para obtener la secuencia peptídica deseada.

En algunas formas de realización, el proceso de síntesis de péptidos puede llevarse a cabo mediante síntesis de péptidos en fase sólida, que incluye métodos bien conocidos y practicados en la técnica (p. ej., el sintetizador de péptidos automatizado Symphony Multiplex Peptide Synthesizer (Rainin Instrument Company)). En algunas formas de realización, el proceso de síntesis de péptidos puede llevarse a cabo utilizando la metodología Fmoc estándar en un sintetizador automatizado (p. ej., Advanced ChemTech 440M05, Louisville, Ky). En algunas formas de realización, el proceso de síntesis de péptidos puede llevarse a cabo utilizando reactivos de acoplamiento tales como hexafluorofosfato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) y/o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

La síntesis de péptidos en fase sólida puede llevarse a cabo incorporando secuencialmente los residuos de aminoácidos deseados, uno a uno, en la cadena lateral en crecimiento, de acuerdo con los principios generales de los métodos de fase sólida. Estos métodos se describen en numerosas referencias, que incluye Merrifield, et al., *Síntesis en fase sólida* (Conferencia Nobel), Angew. Chem. (1985) 24: 799–810; Barany et al., *Los péptidos, análisis, síntesis y biología*, vol. 2; Gross et al., Eds. Academic Press 1–284 (1980), cuyo contenido se incorpora aquí por referencia en su totalidad, en relación con los procesos y protocolos para la síntesis de péptidos.

La síntesis del péptido en fase sólida generalmente comienza desde el extremo C-terminal del péptido mediante el acoplamiento de un aminoácido alfa protegido a una resina adecuada. Se han descrito en la técnica ejemplos de métodos conocidos para la preparación de derivados de amida sustituidos en fase sólida (ver, por ejemplo, Barn D. R. et al., Tetrahedron Letters (1996), 37: 3213–3216; DeGrado et al., J. Org. Chem., (1982) 47: 3258–3261; cuyo contenido se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad, en relación con los métodos y sistemas para la síntesis de péptidos en fase sólida). Por ejemplo, los materiales de partida pueden prepararse uniendo un aminoácido alfa-amino protegido mediante una unión de éster a una resina de alcohol p-benciloxibencílico (Wang) o una resina de oxima mediante métodos bien conocidos. La cadena peptídica se desarrolla con la secuencia deseada de aminoácidos, y la resina peptídica se trata con una solución de la amina apropiada (tal como metilamina, dimetilamina, etilamina, etc.). Los péptidos que emplean una resina de alcohol p-benciloxibencílico (Wang) pueden escindirse de la resina

mediante cloruro de aluminio en DCM, y los péptidos que emplean una resina de oxima pueden escindirse mediante DCM.

En algunas formas de realización, los grupos reactivos de la cadena lateral de los diversos residuos de aminoácidos se protegen con grupos protectores adecuados, lo que impide que se produzca una reacción química en ese sitio hasta que se elimina el grupo protector. En algunas formas de realización, el grupo alfa-amino de un residuo o fragmento de aminoácido se protege mientras dicha entidad reacciona en el grupo carboxilo, seguido de la eliminación selectiva del grupo protector alfa-amino para permitir que se produzca una reacción posterior en ese sitio. Se han descrito ejemplos de grupos protectores para su uso en la presente divulgación, los cuales se conocen en métodos de síntesis en fase sólida y en fase de solución.

En algunas formas de realización, los grupos alfa amino pueden protegerse mediante un grupo protector adecuado, que incluye: un grupo protector de tipo uretano, tal como benciloxycarbonilo (Z) y benciloxycarbonilo sustituido, tal como p-clorobenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo, p-bromobenciloxycarbonilo, p-bifenil-isopropoxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) y p-metoxibenciloxycarbonilo (Moz); grupos protectores alifáticos de tipo uretano, tales como t-butiloxycarbonilo (Boc), diisopropilmetoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo y aliloxycarbonilo.

En algunas formas de realización, los grupos guanidino amino (como los que se encuentran en la arginina) pueden protegerse mediante un grupo protector adecuado, tal como nitro, p-toluenosulfanilo (Tos), Z, pentametilcromanosulfanilo (Pmc), adamantiloxycarbonilo, pentametildihidrobenzofuran-5-sulfanilo (Pbf) y Boc.

A modo de ejemplo no limitativo, la síntesis en fase sólida de un péptido puede iniciarse desde el extremo C-terminal del péptido mediante el acoplamiento de un aminoácido alfa protegido a una resina adecuada. El material de partida puede prepararse uniendo un aminoácido alfa-amino protegido mediante una unión de éster a una resina de alcohol p-benciloxibencilico (Wang), una resina de cloruro de 2-clorotritilo o una resina de oxima, mediante una unión de amida entre un enlazador Fmoc, tal como el ácido p-[(R,S)-a-[1-(9H-fluor-en-9-il)-metoxifarmamido]-2,4-dimetiloxibencil]-fenoxiacético (enlazador Rink), y una resina de benzhidrilamina (BHA), o por otros medios bien conocidos en la técnica. Los soportes de resina Fmoc-Enlazador-BHA están disponibles comercialmente y se utilizan generalmente cuando es posible. Las resinas luego se someten a ciclos de adición repetitivos según sea necesario para añadir aminoácidos secuencialmente. Los grupos protectores alfa amino Fmoc se eliminan posteriormente en condiciones básicas (p. ej., piperidina, piperazina, dietilamina o morfolina (20-40 % v/v) en N,N-dimetilformamida (DMF)). Luego de la eliminación del grupo protector alfa amino, los aminoácidos protegidos subsiguientes se acoplan gradualmente en el orden deseado para obtener una resina de péptido intermediaria

protegida. Los reactivos activadores utilizados para el acoplamiento de los aminoácidos en la síntesis en fase sólida de los péptidos son bien conocidos en la técnica. Luego de la síntesis del péptido, si se desea, los grupos protectores de la cadena lateral ortogonalmente protegidos pueden eliminarse mediante métodos bien conocidos en la técnica para una derivación adicional del péptido.

Los grupos reactivos en un péptido pueden modificarse selectivamente, o bien durante la síntesis en fase sólida o luego de su eliminación de la resina. Por ejemplo, los péptidos pueden modificarse para obtener modificaciones en el extremo N-terminal, tales como la acetilación, mientras están en la resina, o pueden eliminarse de la resina mediante un reactivo de escisión, y posteriormente, pueden modificarse. De igual manera, los expertos en síntesis de péptidos conocen bien los métodos para modificar las cadenas laterales de aminoácidos. La elección de las modificaciones realizadas a los grupos reactivos presentes en el péptido estará determinada, en parte, por las características deseadas en el péptido.

En algunas formas de realización, el grupo N-terminal se modifica mediante la introducción de un grupo acetilo. A modo de ejemplo no limitativo, la síntesis de péptidos puede incluir un paso en el que, después de la eliminación del grupo protector en el extremo N-terminal, un péptido unido a la resina reacciona con anhídrido acético en diclorometano en presencia de una base orgánica, tal como diisopropiletilamina. Se conocen otros métodos de acetilación del extremo N-terminal, que incluyen la acetilación en fase de solución.

En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden comprender péptidos cíclicos con uno o más restos puente (p. ej., estructura cíclica, grapa, puente, etc.).

En algunas formas de realización, el péptido puede sintetizarse mediante síntesis de péptidos en fase sólida y luego ciclarse antes de su escisión de la resina peptídica. Si el péptido se cicla a través de restos de cadena lateral reactivos, primero se desprotegen las cadenas laterales deseadas en condiciones específicas de desprotección en un solvente adecuado, y luego se añade un agente de acoplamiento cíclico. Los solventes adecuados incluyen, entre otros: DMF, diclorometano (DCM) y 1-metil-2-pirrolidona (NMP). Los reactivos de acoplamiento cíclico adecuados incluyen, entre otros: tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TATU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1(2H)piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) y N,N'-díciclohexilcarbodiimida/1-hidroxibenzotriazol (DCCI/HOBt). En algunas formas de realización, el acoplamiento del resto cíclico a la cadena peptídica se

inicia mediante el uso de una base adecuada, tal como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), sim-colidina o N-metilmorfolina (NMM).

Los péptidos ciclados pueden escindirse luego de la fase sólida utilizando cualquier reactivo adecuado, tal como etilamina en DCM. El péptido crudo resultante se seca, y los grupos protectores restantes de la cadena lateral del aminoácido (si los hay) se escinden utilizando reactivos adecuados, tales como ácido trifluoroacético (TFA) en presencia de agua y 1,2-etanoditiol (EDT). El producto final se precipita añadiendo éter frío y se recoge por filtración. La purificación final puede realizarse mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (RP-HPLC, por sus siglas en inglés), utilizando una columna adecuada, tal como una columna C18. También se pueden emplear otros métodos de separación o purificación, tales como los métodos sobre la base del tamaño o la carga del péptido. Una vez purificado, el péptido puede caracterizarse mediante diversos métodos, tales como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), el análisis de aminoácidos, la espectrometría de masas y similares.

En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden comprender una o más modificaciones (p. ej., sustitución, adición o delección) en uno o más extremos terminales (p. ej., extremos N-terminal, C-terminal o ambos) de la secuencia peptídica. En algunas formas de realización, los péptidos modificados en el extremo pueden sintetizarse mediante síntesis de péptidos en fase sólida y luego modificarse antes de la escisión de la resina peptídica.

La presente divulgación contempla variantes y derivados de los péptidos aquí presentados. Estos incluyen variantes y derivados sustitucionales, insercionales, delecionales y covalentes. En este documento, el término "derivado" se utiliza como sinónimo del término "variante" y se refiere a una molécula que ha sido modificada o cambiada de alguna manera con respecto a una molécula de referencia o molécula de partida.

En una forma de realización, los péptidos aquí descriptos comprenden el reemplazo de uno o más residuos L-aminoácidos por uno o más residuos D-aminoácidos. Se cree que esta forma de realización aumenta la estabilidad proteolítica mediante impedimento estérico y por la propensión de los D-aminoácidos a estabilizar las conformaciones de giro β (Tugyi et al. (2005) PNAS, 102(2), 413–418).

En algunas formas de realización, los péptidos de la presente divulgación pueden presentarse en forma de sal. Las sales de los péptidos pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales, como los descriptos en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Tapa dura, 388 páginas, agosto de 2002. Generalmente, estas sales pueden prepararse haciendo

reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con la base o el ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de ambos.

Las sales de adición de ácido (mono o di-sales) pueden formarse con una amplia diversidad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen mono o di-sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (p. ej., L-ascórbico), L-aspartico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) alcanfórico, alcanfor-sulfónico, (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (p. ej., D-glucurónico), glutámico (p. ej., L-glutámico), α -oxoglutárico, glicólico, hipúrico, ácidos hidrohálidos (p. ej., bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico), isetiónico, láctico (p. ej., (+)-L-láctico, ($\pm$)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, ($\pm$)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxí-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, p-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

En algunas formas de realización, las sales de la presente divulgación pueden ser sales formadas a partir de los ácidos acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, sulfúrico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. En algunas formas de realización, la sal puede ser la sal de clorhidrato. En algunas formas de realización, la sal puede ser la sal de acetato.

Si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (p. ej., -COOH puede ser -COO-), se puede formar una sal con una base orgánica o inorgánica, para generar un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, entre otros, iones de metales alcalinos tales como Li^+ , Na^+ y K^+ , cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, entre otros, el ion amonio (es decir, NH_4^+) y los iones amonio sustituido (p. ej., NH_3R^+ , NH_2R^{2+} , NHR^{3+} y NR^{4+}). Algunos ejemplos de iones de amonio sustituido adecuados son los derivados de metilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos tales como la lisina y la arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Cuando los péptidos contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, mediante la reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por el experto en la técnica.

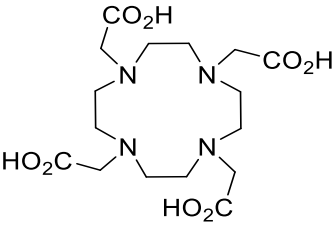
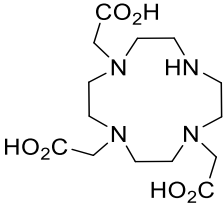
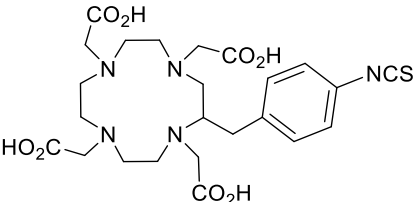
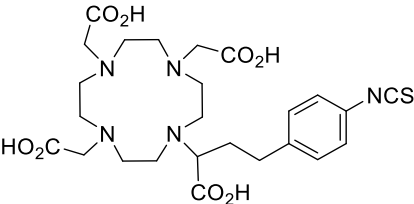
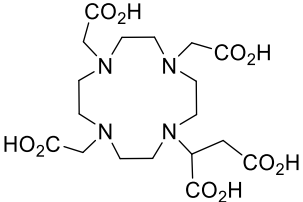
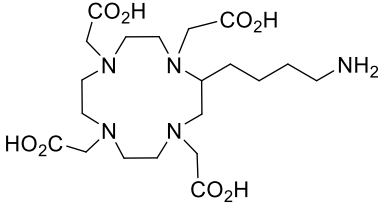
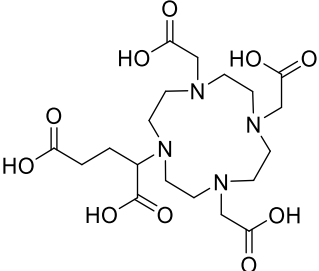
Los péptidos divulgados en este documento pueden unirse a un receptor diana con una constante de disociación en equilibrio (K_D) de alrededor de 0,001 nM a alrededor de 0,01 nM, de alrededor de 0,005 nM a alrededor de 0,05 nM, de alrededor de 0,01 nM a alrededor de 0,1 nM, de alrededor de 0,05 nM a alrededor de 0,5 nM, de alrededor de 0,1 nM a alrededor de 1,0 nM, de alrededor de 0,5 nM a alrededor de 5,0 nM, de alrededor de 2 nM a alrededor de 10 nM, de alrededor de 8 nM a alrededor de 20 nM, de alrededor de 15 nM a alrededor de 45 nM, de alrededor de 30 nM a alrededor de 60 nM, de alrededor de 40 nM a alrededor de 80 nM, de alrededor de 50 nM a alrededor de 100 nM, de alrededor de 75 nM a alrededor de 150 nM, de alrededor de 100 nM a alrededor de 500 nM, de alrededor de 200 nM a alrededor de 800 nM, de alrededor de 400 nM a alrededor de 1000 nM, o por lo menos 1000 nM.

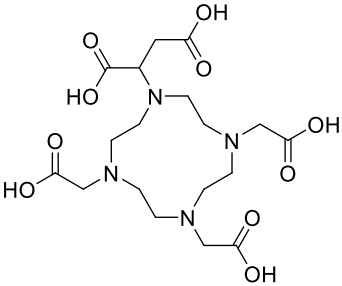
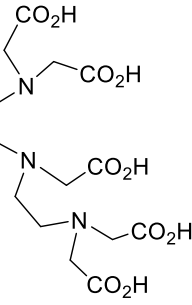
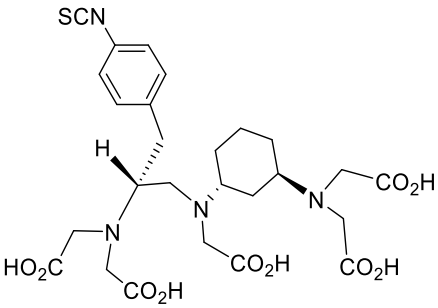
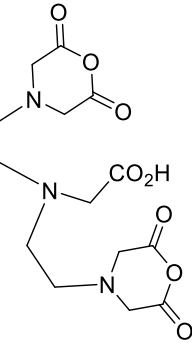
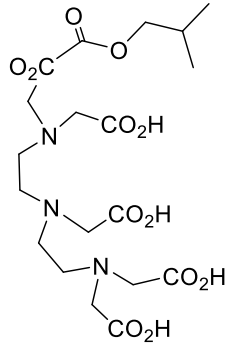
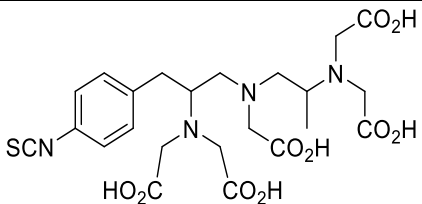
En algunas formas de realización, los péptidos descritos en este documento pueden unirse a DLL3 con una constante de disociación en equilibrio (K_D) de alrededor de 0,001 nM a alrededor de 0,01 nM, de alrededor de 0,005 nM a alrededor de 0,05 nM, de alrededor de 0,01 nM a alrededor de 0,1 nM, de alrededor de 0,05 nM a alrededor de 0,5 nM, de alrededor de 0,1 nM a alrededor de 1,0 nM, de alrededor de 0,5 nM a alrededor de 5,0 nM, de alrededor de 2 nM a alrededor de 10 nM, de alrededor de 8 nM a alrededor de 20 nM, de alrededor de 15 nM a alrededor de 45 nM, de alrededor de 30 nM a alrededor de 60 nM, de alrededor de 40 nM a alrededor de 80 nM, de alrededor de 50 nM a alrededor de 100 nM, de alrededor de 75 nM a alrededor de 150 nM, de alrededor de 100 nM a alrededor de 500 nM, de alrededor de 200 nM a alrededor de 800 nM, de alrededor de 400 nM a alrededor de 1000 nM, o por lo menos 1000 nM.

Agentes quelantes.

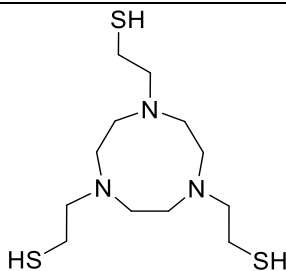
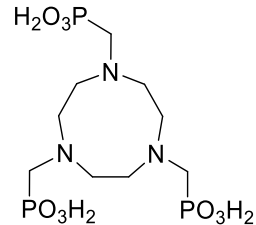
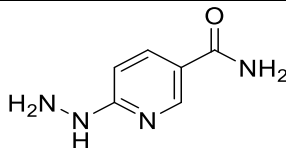
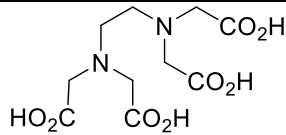
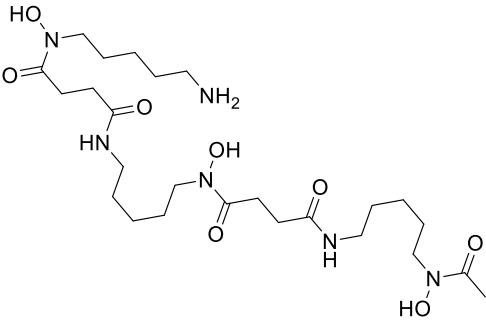
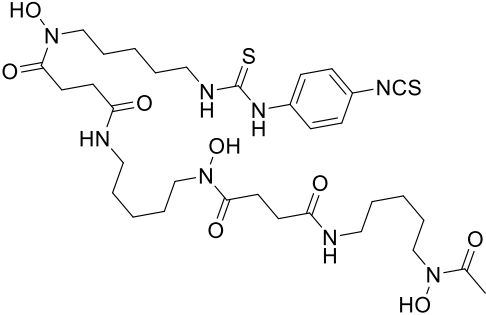
Los agentes quelantes (CA, por sus siglas en inglés) pueden incluir agentes quelantes metálicos que se asocian con cargas metálicas (p. ej., cargas de núclidos metálicos). Los agentes quelantes pueden incluir compuestos macromoleculares. En algunas formas de realización, los agentes quelantes incluyen compuestos acíclicos o macrocíclicos.

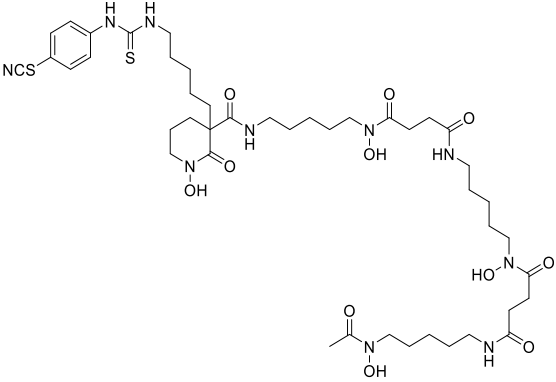
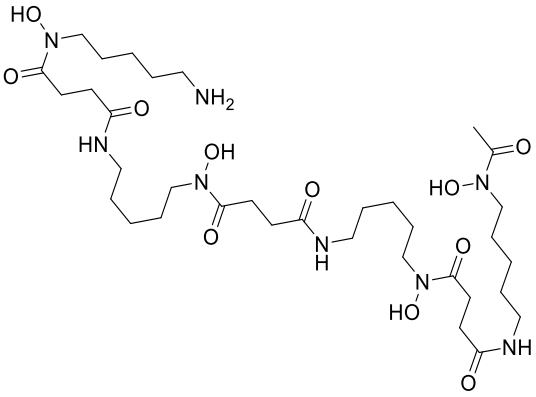
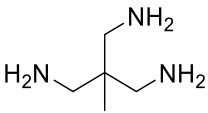
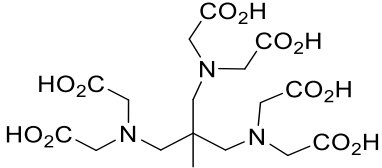
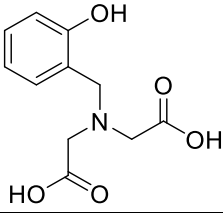
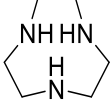
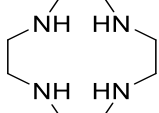
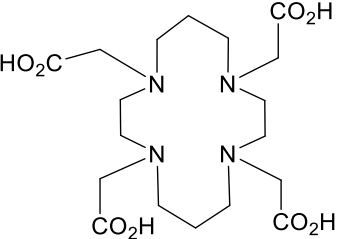
A continuación, en la Tabla D, se muestran ejemplos de agentes quelantes adecuados (también denominados "Quelantes").

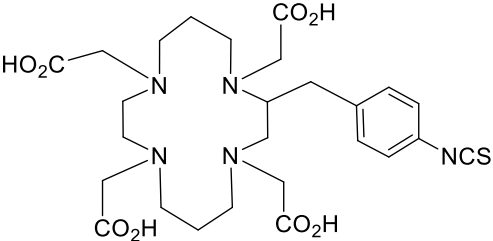
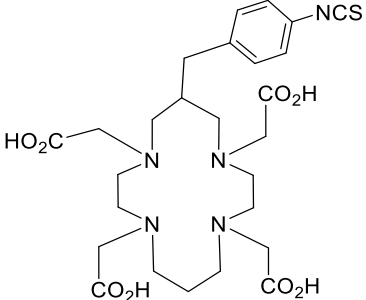
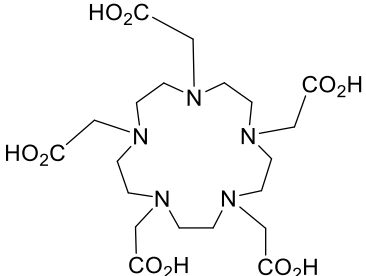
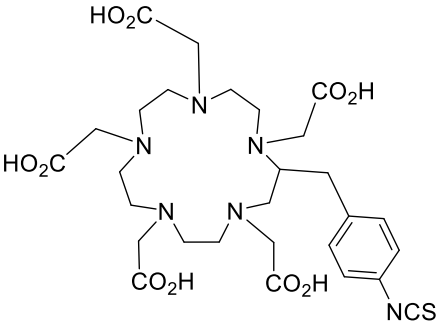
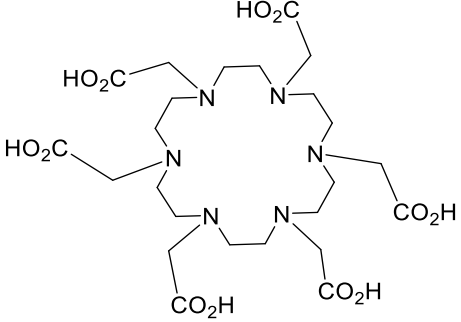
Tabla D.	
Nombre (Designación)	Estructura
DOTA	
DO3A	
C-DOTA	
PA-DOTA	
DODASA	
C4amino-DOTA	
DOTAGA	

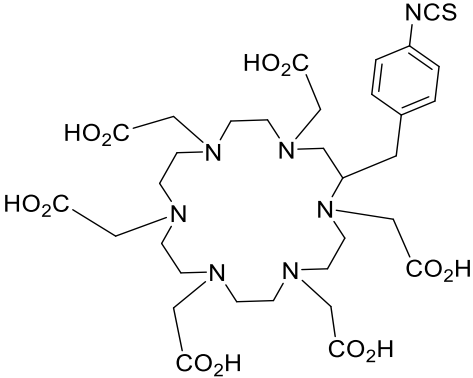
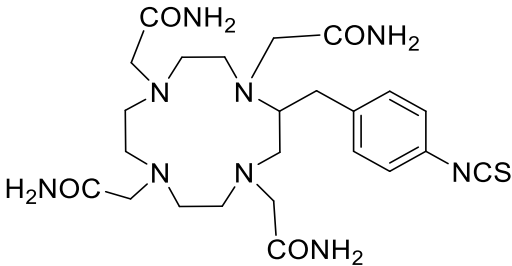
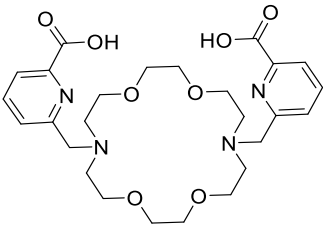
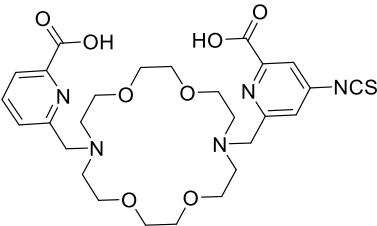
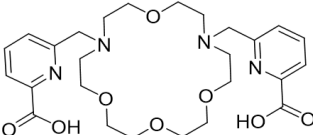
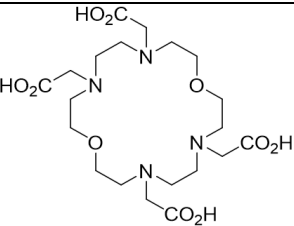
DOTASA	
DTPA	
CHX-A"-DTPA	
ca-DTPA	
ibca-DTPA	
1B4M-DTPA	

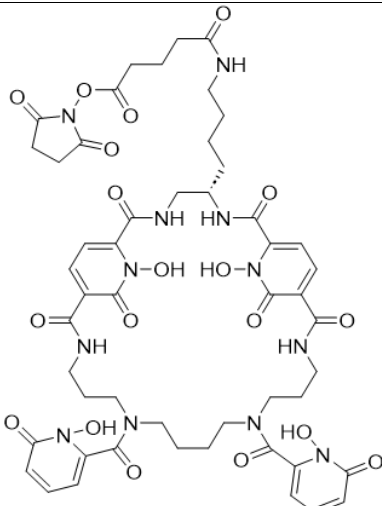
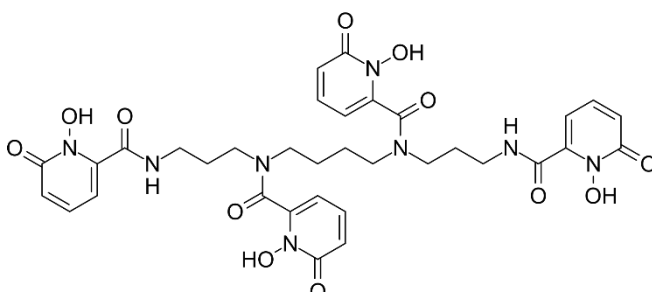
lys-DTPA	
vinil DTPA	
glu-DTPA	
NOTA	
p-NCS-Bz-NOTA	
N-NOTA	
NODAGA	
NODASA	

triazaciclono-nano -TM	
NOTP	
HYNIC	
EDTA	
Deferoxamina (DFO)	
DFO-pPhe-NCS	

DFOciclostar	
DFO*	
TAME	
TAME Hex	
ácido O-hidroxibencil iminodiacético	
TACN	
Ciclono	
TETA	

2C-TETA	
6C-TETA	
PEPA	
BF-PEPA	
HEHA	

BF-HEHA	
TCMC	
Macropa	
Macropa-NCS	
Macrodiipa	
Corona	

	
HOPO	

Ejemplos no limitativos de agentes quelantes incluyen ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA); derivado de DOTA: DO3A; ácido dietilentriammina-N,N,N',N'',N'''pentaacético (DTPA); derivados de DTPA: 2-(p-SCN-Bz)-6-metil-DTPA, CHX-A"-DTPA, y el anhídrido cíclico de DTPA (CA-DTPA); ácido 1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-triacético (NOTA); derivados de NOTA (p. ej., BCNOTA, p-NCS-Bz-NOTA, BCNOT); 6-hidrazinonicotinamida (HYNIC); ácido etilendiamina tetraacético (EDTA); N,N'-etilen-di-L-cisteína; ácido N,N'-bis(2,2-dimetil-2-mercaptoetil)etilendiamina-N,N'-diacético (6SS); ácido 1-(4-carboximetoxibencil)-N,N'-bis[(2-mercapto-2,2-dimetil)etil]-1,2-etilendiamina-N,N'-diacético (B6SS); Deferoxamina (DFO); 1,1,1-tris(aminometil)etano (TAME); ácido tris(aminometil)etano-N,N,N',N'',N''',N'''-hexaacético (TAME Hex); ácido O-hidroxibencil iminodiacético; 1,4,7-triazaciclononano (TACN); 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (ciclono); ácido 1,4,7-triazaciclononano-1-succínico-4,7-diacético (NODASA); 1-(1-carboxi-3-carboxipropil)-4,7-bis-(carboximetil)-1,4,7-triazaciclononano (NODAGA); 1,4,7-tris(2-mercaptoetil)-1,4,7-triazaciclononano (triazaciclononano-TM); ácido 1,4,7-triazaciclononano-N,N',N''-tris(metilenfosfónico) (NOTP); ácido 1,4,8,11-tetraazaciclo'et"de""e-N,N',N'',N'''-tetraacético (TETA); ácido 1,4,7,10,13-pentaazaciclopentadecano-N,N',N'',N''',N''''pentaacético (PEPA), ácido 1,4,7,10,13,16-hexaazaciclohexadecano-N,N',N'',N''',N''''',N''''''hexaacético (HEHA); ácido

1,4,7,10-tetrakis(carbamoylmetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (TCMC); y sus derivados o análogos.

En una forma de realización, el Quelante es de manera independiente seleccionado de un grupo que consiste en ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA), ácido

- 5 dietilenotriamina pentaacético (DTPA), ácido 1,4,7,10-tetra-azacilcododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético (DOTA), ácido 6-((16-((6-Carboxipiridin-2-il)metil)-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecan-7-il)metil)-4-isotiocianatopicolínico (Macropa), MacroDipa, 2,2',2'',2'''-(ácido 1,10-dioxa-4,7,13,16-tetraazaciclooctadecano-4,7,13,16-tetrail)tetraacético (Corona), ácido 1,4,7,10-Tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético, α -(2-carboxietil)
- 10 (DOTAGA), ácido 1,4,7-Triazaciclononano-N,N',N''-triacético (NOTA), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético (TETA), ácido 1,4,7,10,13-pentaazaciclopentadecano-N,N',N'',N''',N''''-pentaacético (PEPA), y ácido 1,4,7,10,13,16-hexaazaciclohexadecano-N,N',N'',N''',N'''',N'''''-hexaacético (HEHA).

- En algunas formas de realización, los agentes quelantes de la presente divulgación
- 15 incluyen DOTA, DOTAGA o cualquier derivado/análogo de los mismos. Cualquier agente quelante descrito en Eisenwiener et al., Bioorg Med Chem Lett., vol. 10(18): 2133 (2000), cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad, puede utilizarse como agente quelante.

- Los quelantes como DOTA pueden unirse a cualquier lugar del péptido cíclico (es
- 20 decir, un experto en la técnica podría discernir cómo la ubicación del quelante afecta la unión, mediante los estudios descritos en este documento). En algunas formas de realización, los quelantes como DOTA pueden unirse directamente a la amina N-terminal o a un enlazador corto unido a ese mismo residuo. Alternativamente, los quelantes como DOTA pueden unirse mediante un enlazador corto al extremo C-terminal o a una cadena lateral que pueda tolerar
- 25 su presencia. En algunas formas de realización, un reticulante, tal como el dibromoxileno, que previamente se ha prefuncionalizado con un resto quelante, puede unirse al péptido cíclico.

Enlazadores.

- La construcción de direccionamiento puede incluir enlazadores opcionales que
- 30 conectan agentes quelantes y restos de direccionamiento. Los enlazadores de la construcción de direccionamiento pueden unir uno o más agentes quelantes y uno o más restos de direccionamiento. Los enlazadores pueden incluir uno o más de un éster, disulfuro, amida, acilhidrazona, éter, carbamato, carbonato, sulfonamida, alquilo, arilo, heteroarilo, tioéter y urea.

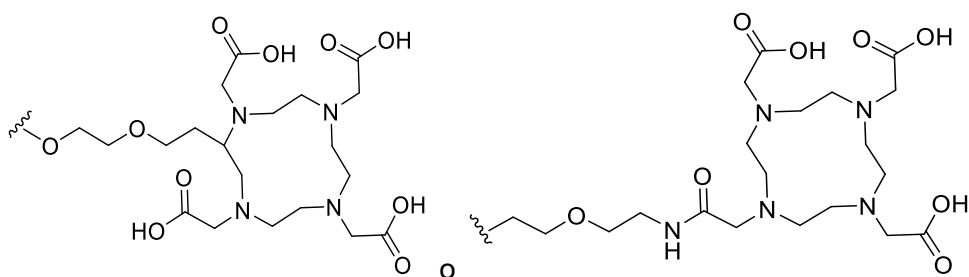
- 35 En algunas formas de realización, los enlazadores incluyen enlazadores escindibles. En algunas formas de realización, los enlazadores incluyen enlazadores no escindibles. En algunas formas de realización, los enlazadores opcionales incluyen aminoácidos.

Como se usa en el presente documento, el término "enlazador" se refiere a un resto químico que une un quelante a un péptido de la presente divulgación. Cualquier enlazador adecuado conocido por los expertos en la técnica, en vista de la presente divulgación, puede utilizarse en este documento.

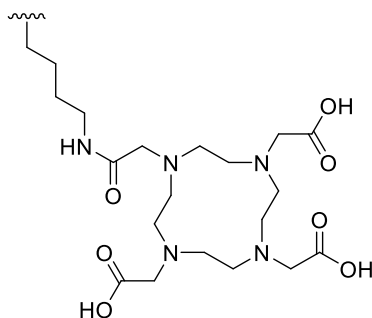
Los enlazadores pueden actuar como electrófilos y unirse a una porción nucleófila de un quelante. Alternativamente, los enlazadores pueden actuar como nucleófilos y enlazarse a una porción electrófila de un quelante. Se entiende que un enlazador puede unirse a un quelante a través del espinazo del carbono del quelante, de modo de permitir que todos los "brazos de unión" de la molécula del quelante interactúen con el metal. Alternativamente, uno de los brazos puede estar unido al enlazador.

Por ejemplo, si un quelante se une, a través de un grupo amina del péptido cíclico o un enlazador opcional, a un carbonilo del quelante, entonces un enlace de amida se forma entre el quelante y el péptido cíclico o el enlazador opcional.

En otro ejemplo, cuando un quelante es DOTA y el enlazador es PEG, la estructura resultante puede ser



En aún otro ejemplo, cuando un quelante es DOTA y el aminoácido es Lys, entonces la cadena lateral resultante del aminoácido puede ser



Cargas.

Las construcciones de direccionamiento pueden incluir una diversidad de cargas. En algunas formas de realización, la asociación de la carga con las construcciones de direccionamiento se facilita mediante agentes quelantes. La carga puede incluir agentes radiactivos. La carga de agente radiactivo asociada con las construcciones de direccionamiento mediante agentes quelantes puede incluir radionúclidos y/o radioisótopos.

Los agentes quelantes utilizados para la asociación de la construcción de direccionamiento con dicha carga pueden incluir grupos quelantes metálicos. En una forma de realización, el quelante de los compuestos proporcionados en el presente documento comprende además un ion radiometálico unido al quelante mediante enlace coordinado, de modo de formar así un complejo radiometálico.

Diversos radionúclidos tienen propiedades de emisión, que incluyen emisiones α , β , γ y Auger. Estos pueden utilizarse con construcciones de direccionamiento utilizadas con fines terapéuticos y/o de diagnóstico. Por ejemplo, el agente activo Z puede incluir radioisótopos Y-90, Y-86, I-131, Re-186, Re-188, Y-90, Bi-212, At-211, Zr-89, Sr-89, Ho-166, Sm-153, Cu-67, Cu-64, Lu-177, Ac-225, Pb-203, Bi-213, Th-227, Pb-212, Ra-223, P-32, Sc-47, Br-77, Rh-105, Pd-103, Ag-111, Pr-142, Pm-149, Gd-159, Ir-194, y/o Pt-199.

En algunas formas de realización, las construcciones de direccionamiento usadas en aplicaciones de imágenes pueden incluir cargas de radioisótopos útiles como sondas para imágenes. Ejemplos no limitativos de dichos radioisótopos incluyen, sin limitación, I-124, I-131, In-111, Re-186, Re-188, Y-90, Bi-212, At-211, Sr-89, Ho-166, Sm-153, Cu-60, Cu-67, Cu-64, Lu-177, Ac-225, Bi-213, Th-227, Pb-212, Ra-223, P-32, Sc-47, Br-76, Br-77, Rh-105, Pd-103, Ag-111, Pr-142, Pm-149, Gd-159, In-111, Ir-194, Pt-199, Tc-99m, Co-57, Ga-66, Ga-67, Ga-68, Kr-81m, Rb-82, Sr-92, Tl-201, Y-86, Zr-89, C-11, N-13, O-15, y F-18.

En algunas formas de realización, la carga de la construcción de direccionamiento incluye cualquiera de los radioisótopos enumerados en la Tabla 3, que incluyen radionúclidos originales y sus descendientes.

Tabla 3. Radioisótopos	
C-11	Rh-105
N-13	Ag-111
O-15	In-111
F-18	I-124
P-32	I-131
Sc-47	Pr-142
Co-57	Pm-149
Cu-60	Sm-153
Cu-67	Gd-159
Cu-64	Ho-166
Ga-66	Lu-177
Ga-67	Re-186

Ga-68	Re-188
Br-76	Ir-194
Br-77	Pt-199
Kr-81m	Tl-201
Rb-82	Pb-203
Y-86	At-211
Zr-89	Pb-212
Sr-89	Bi-212
Y-86	Bi-213
Y-90	Ra-223
Sr-92	Ac-225
Tc-99m	Th-227
Pd-103	Lu-175
Ac-227	In-115

En algunas formas de realización, el radionúclido es un radionúclido terapéuticamente activo. Los radionúclidos terapéuticamente activos adecuados incluyen, sin limitación, ^{32}P , ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{143}Ce , ^{177}Lu , ^{161}Tb , ^{166}Ho , ^{169}Er , ^{183}Ta , ^{153}Sm , ^{213}Bi , ^{131}I , ^{149}Tb , ^{47}Sc , ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{211}At , ^{223}Ra , ^{227}Th , y ^{226}Th . En algunas formas de realización, el radionúclido es un radionúclido terapéuticamente activo que se selecciona de ^{67}Cu , ^{188}Re , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{131}I , ^{47}Sc , ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{211}At , y ^{227}Th . En formas de realización particulares, el radionúclido es un radionúclido terapéuticamente activo que se selecciona de ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{131}I , ^{225}Ac , ^{211}At , y ^{227}Th . En una forma de realización particular, el radionúclido terapéuticamente activo es ^{177}Lu . En una forma de realización particular, el radionúclido terapéuticamente activo es ^{225}Ac .

Alternativamente, en algunas formas de realización, el radionúclido es un radionúclido diagnósticamente activo. Los radionúclidos diagnósticamente activos adecuados incluyen, sin limitación, ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{203}Pb , ^{64}Cu , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{51}Mn , ^{52}Mn , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{18}F , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{44}Sc , ^{43}Sc , y ^{201}Tl . En algunas formas de realización, el radionúclido es un radionúclido diagnósticamente activo que se selecciona de ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{203}Pb , ^{64}Cu , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{18}F , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{44}Sc , y ^{43}Sc . En formas de realización particulares, el radionúclido es un radionúclido diagnósticamente activo que se selecciona de ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{89}Zr , ^{123}I , ^{124}I , y ^{18}F . En una forma de realización particular, el radionúclido diagnósticamente activo es ^{68}Ga . En otra forma de realización particular, el radionúclido diagnósticamente activo es ^{18}F . En otra forma de realización particular, el radionúclido diagnósticamente activo es ^{64}Cu . En algunas

formas de realización, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{52}Fe , ^{169}Er , ^{72}As , ^{97}Ru , ^{203}Pb , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{89}Zr , ^{51}Cr , ^{52}Mn , ^{51}Mn , ^{177}Lu , ^{169}Yb , ^{175}Yb , ^{105}Rh , ^{166}Dy , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{153}Sm , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{172}Tm , ^{121}Sn , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{80}Br , ^{82}Br , ^{18}F , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{161}Tb , ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{47}Sc , ^{212}Pb , ^{211}At , ^{223}Ra , ^{227}Th , ^{226}Th , ^{82}Rb , ^{32}P , ^{76}As , ^{89}Zr , ^{111}Ag , ^{165}Er , ^{225}Ac , y ^{227}Ac . En algunas formas de realización, el radionúclido es ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{203}Pb , ^{64}Cu , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{18}F , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{44}Sc , ^{43}Sc , ^{67}Cu , ^{188}Re , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{131}I , ^{47}Sc , ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{211}At , o ^{227}Th . En algunas formas de realización, el radionúclido es ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{177}Lu , o ^{225}Ac . En algunas formas de realización, el radionúclido es ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{89}Zr , ^{123}I , ^{124}I , ^{18}F , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{131}I , ^{225}Ac , ^{211}At , o ^{227}Th . En ciertas formas de realización, el radionúclido es ^{177}Lu . En ciertas formas de realización, el radionúclido es ^{225}Ac . En ciertas formas de realización, el radionúclido es ^{68}Ga . En ciertas formas de realización, el radionúclido es ^{18}F .

En algunas formas de realización, el radionúclido es ^{177}Lu , ^{161}Tb , ^{90}Y , ^{67}Cu , ^{131}I , ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{211}At , o ^{227}Th .

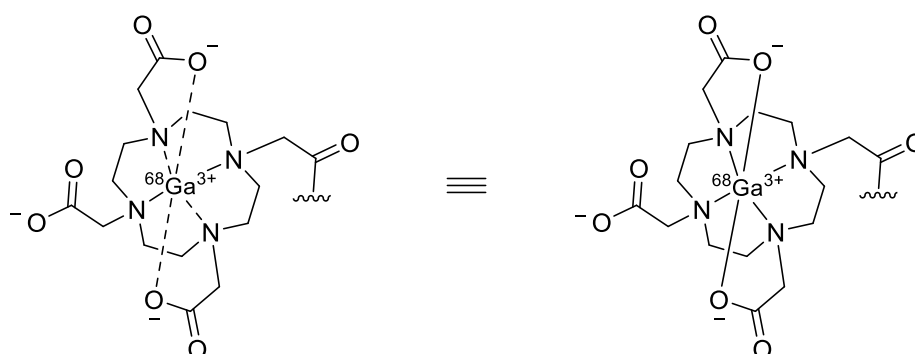
En algunas formas de realización, el radionúclido es un radiohalógeno, p. ej., ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{80}Br , $^{80\text{m}}\text{Br}$, ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , o ^{211}At . Cuando el radionúclido es un radiohalógeno, el término radiohalógeno incluye complejos que hacen al radiohalógeno adecuado para la unión covalente al enlazador o al péptido cíclico, o para la quelación o la formación de complejos con el quelante. Dichos complejos contemplados bajo el término radiohalógeno incluyen $\text{Si}-^{18}\text{F}$, $\text{B}-^{18}\text{F}$, y $\text{Al}-^{18}\text{F}$.

En algunas formas de realización, el radiohalógeno está conectado directamente al péptido cíclico o al enlazador. Por ejemplo, ^{131}I y ^{18}F (o cualquier otro radiohalógeno) pueden estar sustituidos en cualquier posición del enlazador o el péptido cíclico adecuada para la sustitución con un grupo halo. En algunas formas de realización, el radiohalógeno es ^{18}F . En algunas formas de realización, cuando un radiohalógeno está conectado directamente al péptido cíclico o el enlazador, el quelante está ausente.

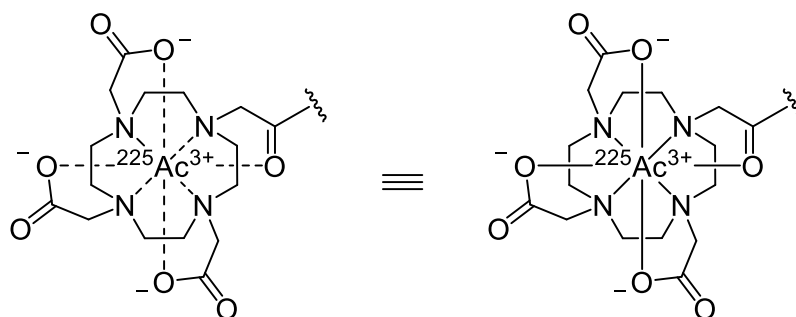
En algunas formas de realización, las construcciones de direccionamiento de la presente divulgación pueden radioetiquetarse con un radionúclido en cualquier sitio del péptido que se dirige a DLL3. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el péptido que se dirige a DLL3 se conjuga directamente con un radionúclido. En una forma de realización, el radionúclido se une covalentemente al péptido que se dirige a DLL3. En otra forma de realización, el radionúclido puede sustentarse en interacciones iónicas, para formar así una sal de radionúclido peptídico.

En algunas formas de realización, el péptido que se dirige a DLL3 puede conjugarse con un quelante. En una forma de realización, el péptido que se dirige a DLL3 puede radioetiquetarse, por ejemplo, mediante la quelación del radionúclido con el quelante. La

quelación de un radionúclido con un quelante puede representarse mediante enlaces simples sólidos, enlaces simples discontinuos o una combinación de ambos. Por ejemplo, la quelación de un radionúclido a DOTA puede representarse a continuación con enlaces simples sólidos o enlaces simples discontinuos. En algunas formas de realización, también se puede indicar la carga. Por ejemplo, cuando un radionúclido se quela con un agente quelante, cada uno de los grupos que quelan el radionúclido puede tener una carga negativa, mientras que el radionúclido quelado puede tener una carga positiva opuesta. Dichos enlaces y cargas se pueden representar aquí de la siguiente manera en el caso de ^{68}Ga :



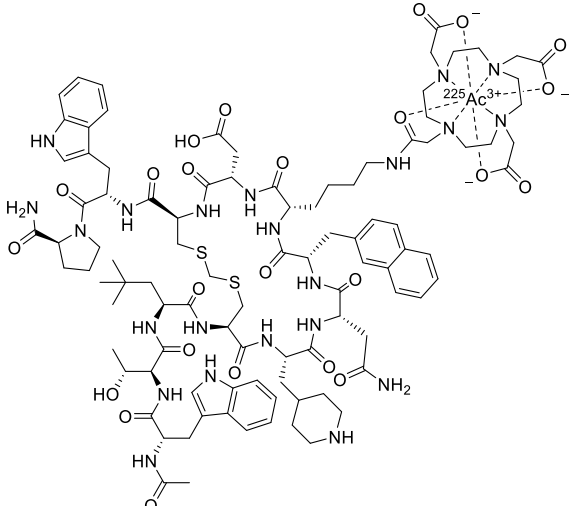
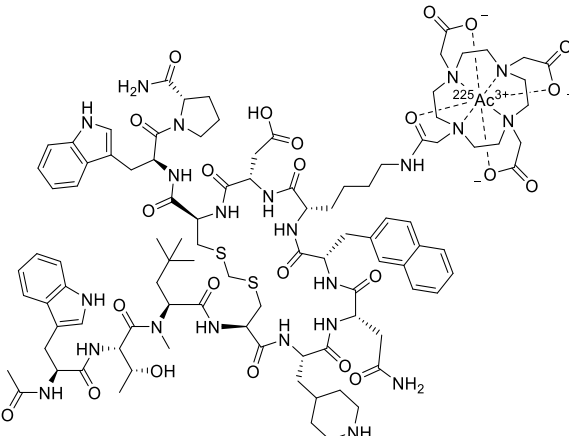
En el caso de ^{225}Ac , dichos enlaces y cargas pueden ser ilustrados (sin limitación) de la siguiente manera:

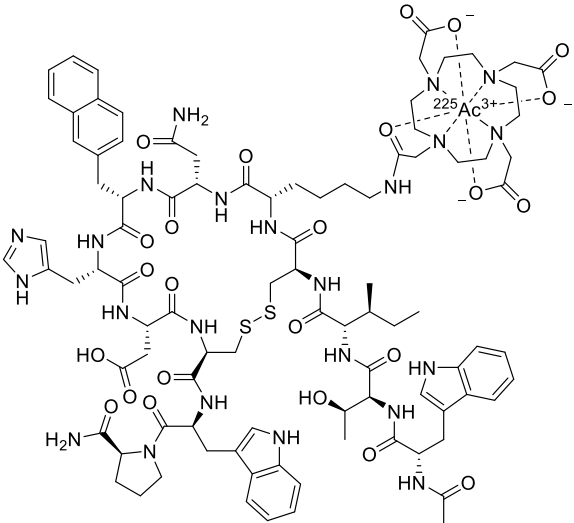
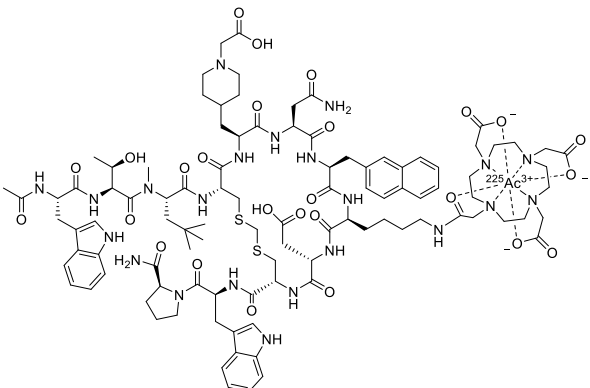
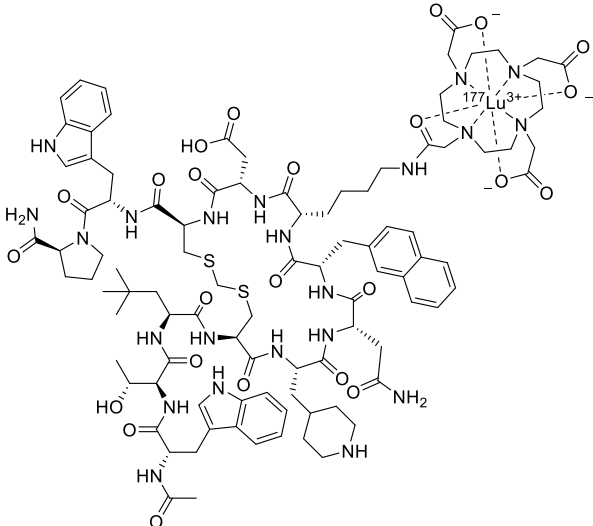


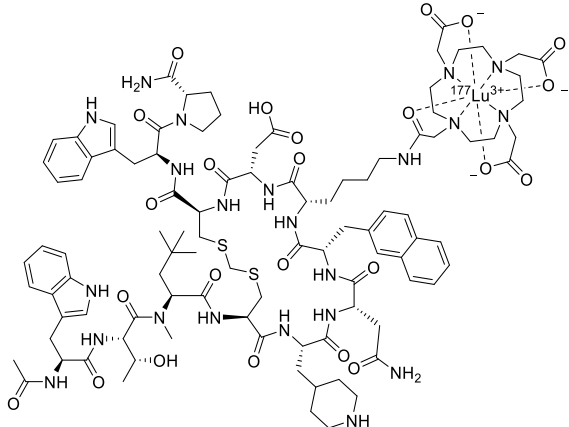
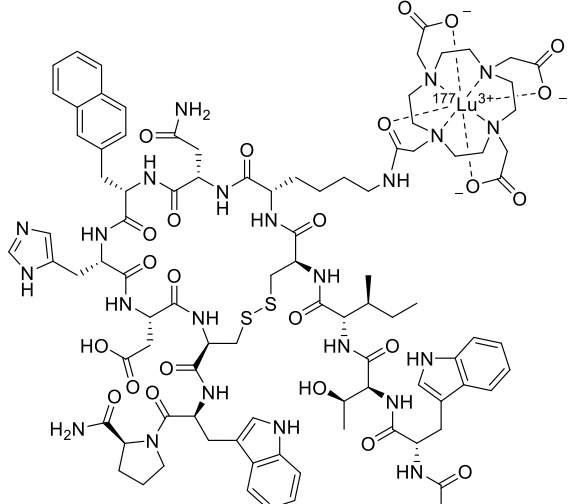
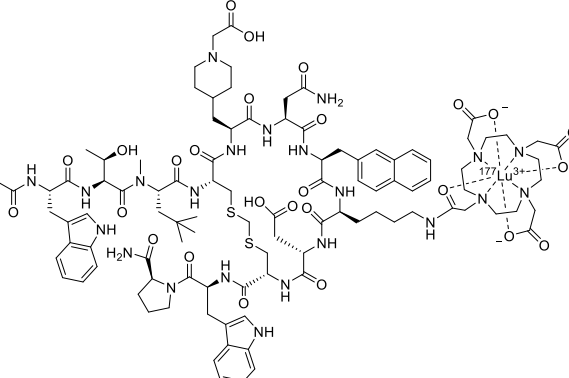
En algunas formas de realización, los péptidos proporcionados en este documento son radioetiquetados con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el péptido es un péptido cíclico. En algunas formas de realización, el péptido cíclico se selecciona de los compuestos 94, 153, 249, y 447. En una forma de realización, el compuesto 94 está radioetiquetado con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. En otra forma de realización, el compuesto 153 está radioetiquetado con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. Aún en otra forma de realización, compuesto 249 está radioetiquetado con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. Aún en

otra forma de realización, el compuesto 447 está radioetiquetado con F-18, Ga-68, In-111, Lu-177, o Ac-225, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos no limitativos de péptido cíclicos radioetiquetados con radionúclidos se representan en la Tabla E.

Tabla E Péptidos cíclicos radioetiquetados *	Comp. Nro.
	94 etiquetado con [²²⁵Ac]Ac
	153 etiquetado con [²²⁵Ac]Ac

	249 etiquetado con [²²⁵Ac]Ac
	447 etiquetado con [²²⁵Ac]Ac
	94 etiquetado con [¹⁷⁷Lu]Lu

	153 etiquetado con [¹⁷⁷Lu]Lu
	249 etiquetado con [¹⁷⁷Lu]Lu
	447 etiquetado con [¹⁷⁷Lu]Lu

* Los dibujos anteriores representan una forma en la que los complejos [²²⁵Ac]Ac-DOTA (péptidos cíclicos radioetiquetados con ²²⁵Ac que comprende DOTA) o los complejos [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA (péptido cíclicos radioetiquetados con ¹⁷⁷Lu que comprenden DOTA) podrían ilustrarse. El mismo compuesto podría ser dibujado, p. ej., con un número diferente de enlaces de coordinación, representados o bien por líneas sólidas o discontinuas.

El radionúclido puede ser un radionúclido terapéutico, radionúclido de diagnóstico, o ambos. Entre los radionúclidos adecuados se incluyen, entre otros, los radionúclido emisores de electrones Auger, los radionúclido emisores β (emisores beta-más o beta-menos) y los radionúclido emisores α (emisores alfa). La selección del tipo de radionúclido puede depender del uso del péptido dirigido a DLL3. Como apreciará el experto en la

técnica, se pueden considerar varios factores al seleccionar un radionúclido para el uso en un péptido dirigido a DLL3, tales como, por ejemplo, la vida media, la transferencia de energía lineal, la capacidad de imagen y el rango de emisión en el tejido. Por ejemplo, los radionúclidos emisores β suelen tener un rango de emisión más largo en el tejido (p. ej., 1–5 micrómetros) y emiten fotones en un rango de energía que se visualiza fácilmente. Por lo tanto, pueden seleccionarse para el uso en un compuesto dirigido a DLL3 con fines terapéuticos, diagnósticos o teragnósticos. Por otro lado, los radionúclidos emisores α tienen un rango de emisión más corto en el tejido (p. ej., 50–100 micrómetros) y una alta potencia debido a la cantidad de energía depositada por longitud de trayectoria recorrida (es decir, transferencia de energía lineal), que es aproximadamente 400 veces mayor que la de los electrones (partículas β –menos) o los positrones (partículas β –más). Por lo tanto, los radionúclidos emisores α pueden seleccionarse para usos terapéuticos en los que se desea una alta potencia del radionúclido.

En consecuencia, en algunas formas de realización, el radionúclido es un radionúclido emisor α . En otras formas de realización, el radionúclido es un radionúclido emisor β . En aún otras formas de realización, el radionúclido es un radionúclido emisor de electrones Auger.

Construcciones de direccionamiento.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona construcciones capaces de localizarse y/o asociarse con dianas. Dichas construcciones, que incluyen cualquier combinación de un resto de direccionamiento y una carga, se denominan en el presente documento "construcciones de direccionamiento". En el presente documento, se proporcionan construcciones de direccionamiento que pueden dirigirse a DLL3.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "resto de direccionamiento" se refiere a un componente de una construcción de direccionamiento o a una combinación de componentes involucrados en la localización o asociación de una construcción de direccionamiento con una diana. Los componentes de la carga de las construcciones de direccionamiento pueden incluir cualquiera de una diversidad de compuestos, que incluyen, sin limitación, compuestos químicos, biomoléculas, metales, moléculas poliméricas, agentes terapéuticos, agentes citotóxicos y agentes radiactivos. En una forma de realización particular, la construcción de direccionamiento comprende un resto de direccionamiento que es un péptido cíclico que se dirige a DLL3, el cual está unido, mediante un enlazador opcional, a un agente quelante para la asociación de un radioisótopo.

Las construcciones de direccionamiento de la presente divulgación pueden incluir agentes quelantes. Como se usa en el presente documento, el término "agente quelante" o

"quelante" se refiere a cualquier compuesto capaz de formar dos o más enlaces con átomos metálicos. Los agentes quelantes pueden facilitar la asociación de la construcción de direccionamiento con una carga que incluye átomos metálicos. En una forma de realización particular, la construcción de direccionamiento comprende un agente quelante para la asociación de un radioisótopo.

Los términos "quelado a" y "complejado con", como se usan en el presente documento, indican que dos constituyentes independientes están unidos, por ejemplo, mediante uno o más enlaces no covalentes, por ejemplo, enlaces de coordinación.

El término "radioetiquetado/radiomarcado" o "etiquetado/marcado", como se usa en el presente documento, significa que un compuesto no radiactivo está etiquetado/marcado con un radioisótopo. El radiomarcaje puede lograrse, por ejemplo, mediante quelación o formación de complejos de un quelante con un radionúclido apropiado. El radiomarcaje también puede referirse a la sustitución química de un grupo en un compuesto por un radionúclido, por ejemplo, mediante la formación de un enlace covalente, tal como en el caso del ^{18}F .

Los componentes de la construcción de direccionamiento pueden asociarse a través de uno o más enlazadores. Por ejemplo, los restos de direccionamiento pueden asociarse con agentes quelantes o carga mediante enlazadores. En algunas formas de realización, los enlazadores incluyen agentes quelantes (por ejemplo, donde la carga de la construcción de direccionamiento incluye átomos metálicos).

En algunas formas de realización, las construcciones de direccionamiento de la presente divulgación incluyen restos de direccionamiento unidos, opcionalmente mediante un enlazador, a una carga o a un agente quelante para la asociación de la carga. Las construcciones de direccionamiento pueden incluir un único resto de direccionamiento y un único agente quelante, es decir, con la estructura TM-L-CA, donde "TM" es un resto de direccionamiento, "L" es un enlazador opcional, y "CA" es un agente quelante.

Alternativamente, las construcciones de direccionamiento pueden incluir un único resto de direccionamiento y más de un agente quelante, por ejemplo, una construcción que tiene la estructura TM-L-(CA) n , donde n es un número entero que representa el número de agentes quelantes. En algunas formas de realización, n es un número entero entre 1 y 50, tal como entre 2 y 20, o entre 1 y 5. Las construcciones de direccionamiento pueden tener una estructura CA-L-TM-L-CA, donde cada L y cada CA pueden ser iguales o diferentes.

Las construcciones de direccionamiento asociadas opcionalmente con carga radiactiva pueden denominarse en el presente documento según los análogos correspondientes; es decir, el "análogo radiactivo" o el "análogo no radiactivo" de una construcción de direccionamiento determinada.

En algunas formas de realización, las construcciones de direccionamiento pueden incluir etiquetas detectables. Estas etiquetas detectables pueden utilizarse para detectar la unión de anticuerpos. Entre los ejemplos de etiquetas detectables se incluyen, entre otros, radioisótopos, fluoróforos, cromóforos, compuestos quimioluminiscentes, enzimas, cofactores enzimáticos, tintes, iones metálicos, ligandos, biotina, avidina, estreptavidina, haptenos, puntos cuánticos o cualquier otra etiqueta detectable conocida en la técnica o descrita en el presente documento.

Formulaciones.

En algunas formas de realización, las composiciones se administran a seres humanos, pacientes o sujetos humanos. A los efectos de la presente divulgación, la frase "ingrediente activo" se refiere generalmente a las construcciones descritas en el presente documento.

Aunque las descripciones de composiciones farmacéuticas que se proporcionan en este documento se refieren principalmente a composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a humanos, el experto en la técnica comprenderá que dichas composiciones son generalmente adecuadas para la administración a cualquier otro animal, por ejemplo, animales no humanos, por ejemplo, mamíferos no humanos. La modificación de composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a humanos para que sean adecuadas para la administración a diversos animales es bien conocida, y el farmacólogo veterinario con experiencia puede diseñar y/o realizar dicha modificación con experimentación simple. Los sujetos a los que se contempla la administración de las composiciones farmacéuticas incluyen, entre otros, humanos y/u otros primates; mamíferos, que incluyen mamíferos de interés comercial tales como bovinos, cerdos, caballos, ovejas, gatos, perros, ratones y/o ratas; y/o aves, que incluyen aves de interés comercial tales como aves de corral, pollos, patos, gansos y/o pavos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden prepararse mediante cualquier método conocido o desarrollado posteriormente en la técnica de la farmacología. En general, dichos métodos preparatorios incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con un excipiente y/o uno o más ingredientes auxiliares, y luego, si es necesario y/o deseable, dividir, conformar y/o envasar el producto en una unidad monodosis o multidosis deseada.

Una composición farmacéutica, de acuerdo con la divulgación, puede prepararse, envasarse y/o comercializarse a granel, como una dosis unitaria única y/o como una pluralidad de dosis unitarias únicas. Como se usa en este documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo generalmente es

igual a la dosificación del ingrediente activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosificación, tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosificación.

Las cantidades relativas del ingrediente activo, el excipiente farmacéuticamente aceptable y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica, de acuerdo con la divulgación, variarán según la identidad, el tamaño y/o la condición del sujeto tratado, así como la vía de administración de la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1 % y 100 %, p. ej., entre 0,5 % y 50 %, entre 1 % y 30 %, entre 5 % y 80 %, o por lo menos el 80 % (p/p) de ingrediente activo.

Las construcciones de la presente divulgación pueden formularse utilizando uno o más excipientes para: (1) aumentar la estabilidad; (2) permitir la liberación sostenida o retardada; (3) alterar la biodistribución; (4) alterar el perfil de liberación de los compuestos *in vivo*. Ejemplos no limitativos de los excipientes incluyen todos los solventes, medios de dispersión, diluyentes u otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes y conservantes. Los excipientes de la presente divulgación también pueden incluir, sin limitación, lipidoides, liposomas, nanopartículas lípidas, polímeros, lipoplexos, nanopartículas de núcleo-cubierta, péptidos, proteínas, hialuronidasa, miméticos de nanopartículas y combinaciones de los mismos. Por consiguiente, las formulaciones de la divulgación pueden incluir uno o más excipientes, cada uno, en una cantidad que, en conjunto, aumenta la estabilidad de los compuestos.

Excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable, que, como se utiliza en este documento, incluye cualquier solvente, medio de dispersión, diluyente u otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según corresponda a la forma de dosificación particular deseada. Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21.^a edición, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006; incorporado aquí como referencia en su totalidad) describe diversos excipientes utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para su preparación. Salvo que cualquier medio excipiente convencional sea incompatible con una sustancia o sus derivados, por ejemplo, al producir un efecto biológico indeseable o interactuar de forma perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéutica, su uso se contempla dentro del alcance de esta divulgación.

En algunas formas de realización, un excipiente farmacéuticamente aceptable es por lo menos 95 %, por lo menos 96 %, por lo menos 97 %, por lo menos 98 %, por lo menos 99

%, o 100 % puro. En algunas formas de realización, un excipiente es aprobado para el uso en humanos para uso veterinario. En algunas formas de realización, un excipiente es aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos. En algunas formas de realización, un excipiente es de grado farmacéutico. En algunas formas de realización, un excipiente cumple las normas de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea (EP), la Farmacopea Británica y/o la Farmacopea Internacional.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la fabricación de composiciones farmacéuticas incluyen, entre otros, diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o granulantes, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tampón, agentes lubricantes y/o aceites. Dichos excipientes pueden incluirse opcionalmente en las composiciones farmacéuticas.

Los diluyentes a modo de ejemplo incluyen, entre otros, carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrógeno fosfato de calcio, fosfato lactosa sódica, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar impalpable, etc., y/o combinaciones de los mismos.

Entre los agentes granuladores y/o dispersantes ejemplares se incluyen, entre otros, almidón de papa, almidón de maíz, almidón de mandioca, glicolato de almidón sódico, arcillas, ácido algínico, goma de guar, pulpa de cítricos, agar, bentonita, celulosa y productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, poli(vinil-pirrolidona) reticulada (crospovidona), carboximetil almidón sódico (glicolato de almidón sódico), carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetil celulosa cálcica, silicato de magnesio y aluminio (VEEGUM®), lauril sulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario, etc., y/o combinaciones de los mismos.

Los agentes tensioactivos y/o emulsionantes ejemplares incluyen, entre otros, emulsionantes naturales (p. ej., goma arábiga, agar, ácido algínico, alginato de sodio, goma de tragacanto, Chondrus, colesterol, xantano, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera y lecitina), arcillas coloidales (p. ej., bentonita [silicato de aluminio] y VEEGUM® [silicato de aluminio y magnesio]), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (p. ej., estearil alcohol, cetil alcohol, oleil alcohol, triacetina monoestearato, etilenglicol diestearato, gliceril monoestearato, y propilenglicol monoestearato, polivinil alcohol), carbómeros (p. ej., carboxi polimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carrageenano, derivados celulósicos (p. ej., carboximetilcelulosa sódica, celulosa en polvo, hidroximetil

celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácidos grasos de sorbitano (p. ej., polioxietileno sorbitano monolaurato [TWEEN®20], polioxietileno sorbitano [TWEEN®60], polioxietileno sorbitano monooleato [TWEEN®80], sorbitano monopalmitato [SPAN®40], sorbitano monoestearato [SPAN®60], sorbitano triestearato [SPAN®65], gliceril monooleato, sorbitano monooleato [SPAN®80]), ésteres de polioxietileno (p. ej., polioxietileno monoestearato [MYRJ®45], polioxietileno aceite de ricino hidrogenado, aceite de ricino polietoxilado, polioximetileno estearato y Kolliphor® (SOLUTOL®)), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (p. ej., CREMOPHOR®), éteres de polioxietileno (p. ej., polioxietileno lauril éter [BRIJ®30]), poli(vinil-pirrolidona), dietilenglicol monolaurato, trietanolamina oleato, oleato de sodio, oleato de potasio, etil oleato, ácido oleico, etil laurato, lauril sulfato de sodio, PLUORINC® F 68, POLOXAMER®188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato sódico, etc., y/o sus combinaciones.

Entre los agentes aglutinantes ejemplares se incluyen, entre otros, almidón (p. ej., almidón de maíz y pasta de almidón); gelatina; azúcares (p. ej., sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol y manitol); gomas naturales y sintéticas (p. ej., goma arábica, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscara de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinilpirrolidona), silicato de magnesio y aluminio (Veegum®) y arabogalactano de alerce); alginatos; óxido de polietileno; polietilenglicol; sales de calcio inorgánicas; ácido silícico; polimetacrilatos; ceras; agua; alcohol; etc.; y combinaciones de los mismos.

Los conservantes ejemplares pueden incluir, entre otros, antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes alcohólicos, conservantes ácidos y/u otros conservantes. Los antioxidantes ejemplares incluyen, entre otros, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de acorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y/o sulfito de sodio. Los agentes quelantes ejemplares incluyen ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido cítrico monohidrato, edetato disódico, edetato dipotásico, ácido edético, ácido fumárico, ácido málico, ácido fosfórico, edetato de sodio, ácido tartárico y/o edetato trisódico. Entre los conservantes antimicrobianos ejemplares se incluyen, entre otros, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerol, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol y/o timerosal. Entre los conservantes antifúngicos ejemplares se incluyen,

entre otros, butil parabeno, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y/o ácido sórbico. Entre los conservantes alcohólicos ejemplares se incluyen, entre otros, etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, 5 clorobutanol, hidroxibenzoato y/o alcohol feniletílico. Entre los conservantes ácidos ejemplares se incluyen, entre otros, vitamina A, vitamina C, vitamina E, betacaroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico y/o ácido fítico. Otros conservantes incluyen, entre otros, tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), 10 etilendiamina, lauril sulfato de sodio (SLS), lauril éter sulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, GLYDANT PLUS®, PHENONIP®, metilparabeno, GERMALL®115, GERMABEN®II, NEOLONE™, KATHON™ y/o EUXYL®.

Los agentes tampón ejemplares incluyen, sin limitación, soluciones tampón de 15 citrato, soluciones tampón de acetato, soluciones tampón de fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D–glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio tribásico, hidróxido fosfato de calcio, acetato de potasio, cloruro 20 de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, 25 solución de cloruro sódico compuesta, alcohol etílico, etc., y/o combinaciones de los mismos.

Entre los agentes lubricantes ejemplares se incluyen, entre otros, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, gliceril behenato, aceites 30 vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio, etc., y combinaciones de los mismos.

Los aceites ejemplares incluyen, sin limitación, aceites de almendra, carozo de damasco, palta, babasu, bergamota, semilla de grosella negra, borraja, cade, manzanilla, canola, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, 35 café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, linaza, geraniol, calabaza, semilla de uva, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukui, lavanda, lavanda, limón, litsea cubeba, nuez de macadamia, malva, semilla de mango, semilla de

espuma blanca de la pradera, visón, nuez moscada, oliva, naranja, reloj anaranjado, palma, carozo de palma, carozo de durazno, maní, semilla de amapola, semilla de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, sándalo, sasquana, ajedrea, espinoso amarillo, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol de té, cardo, tsubaki, vetiver, nuez y germen de trigo. Los aceites ejemplares incluyen, entre otros, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona y/o combinaciones de estos.

La composición puede contener excipientes tales como manteca de cacao, ceras para supositorios, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y/o perfumantes, de acuerdo con el criterio del formulador.

Administración.

Las construcciones de la presente divulgación pueden administrarse por cualquier vía que logre un resultado terapéuticamente eficaz. Estas incluyen, sin limitación, las vías enteral, gastroenteral, epidural, oral, transdérmica, epidural (peridural), intracerebral (en el cerebro), intracerebroventricular (en los ventrículos cerebrales), epicutánea (aplicación sobre la piel), intradérmica (dentro de la misma piel), subcutánea (debajo de la piel), administración nasal (a través de la nariz), intravenosa (en una vena), intraarterial (en una arteria), intramuscular (en un músculo), intracardíaca (en el corazón), infusión intraósea (en la médula ósea), intratecal (en el canal espinal), intraperitoneal (infusión o inyección en el peritoneo), infusión intravesical, intravítrea (a través del ojo), inyección intracavernosa (en la base del pene), administración intravaginal, intrauterina, administración extraamniótica, transdérmica (difusión a través de la piel intacta para distribución sistémica), transmucosal (difusión a través de una membrana mucosa), insuflación (inhalación), sublingual, sublabial, enema, gotas oftálmicas (sobre la conjuntiva) o gotas óticas. En formas de realización específicas, las composiciones pueden administrarse de forma que atraviesen la barrera hematoencefálica, la barrera vascular u otra barrera epitelial.

Las formulaciones descritas en este documento contienen una cantidad eficaz de construcciones en un portador farmacéutico adecuado para la administración a un individuo que lo necesita. Las formulaciones pueden administrarse por vía parenteral (p. ej., mediante inyección o infusión). Las formulaciones o sus variaciones pueden administrarse de cualquier manera, que incluye la administración enteral, tópica (p. ej., en el ojo) o pulmonar. En algunas formas de realización, las formulaciones se administran por vía tópica.

Dosificación.

La presente divulgación proporciona métodos que comprenden la administración de construcciones como se describe en este documento a un sujeto que lo necesita. Las construcciones como se describe en este documento pueden administrarse a un sujeto utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaces para prevenir, tratar una enfermedad, un trastorno y/o una afección (p. ej., una enfermedad, un trastorno y/o una afección relacionados con déficits de la memoria de trabajo), o producir imágenes de estos. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, de acuerdo con la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la composición particular, su modo de administración, su modo de actividad y similares.

Las composiciones de acuerdo con la presente divulgación se formulan típicamente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de las composiciones de la presente divulgación puede ser determinado por el médico tratante, según el sólido criterio médico. El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz, profilácticamente eficaz o apropiado para la obtención de imágenes para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores, entre ellos, el trastorno que se trata y su gravedad; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de la administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

En algunas formas de realización, las composiciones de acuerdo con la presente divulgación pueden administrarse en niveles de dosificación suficientes para suministrar de alrededor de 0,0001 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg, de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 0,05 mg/kg, de alrededor de 0,005 mg/kg a alrededor de 0,05 mg/kg, de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 0,005 mg/kg, de alrededor de 0,05 mg/kg a alrededor de 0,5 mg/kg, de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg, de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 40 mg/kg, de alrededor de 0,5 mg/kg a alrededor de 30 mg/kg, de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg, de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg, o de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 25 mg/kg, de alrededor de 25 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg, de alrededor de 50 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg, de alrededor de 100 mg/kg a alrededor de 125 mg/kg, de alrededor de 125 mg/kg a alrededor de 150 mg/kg, de alrededor de 150 mg/ a alrededor de 175 mg/kg, de alrededor de 175 mg/kg a alrededor de 200 mg/kg, de alrededor de 200 mg/kg a alrededor de 250 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, una o más veces por día, para obtener el efecto terapéutico, diagnóstico, profiláctico o de imagen deseado. La dosificación deseada puede suministrarse

tres veces por día, dos veces por día, una vez por día, cada dos días, cada tres días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, o cada cuatro semanas. En algunas formas de realización, la dosificación deseada puede suministrarse mediante múltiples administraciones (p. ej., dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones). Cuando se emplean múltiples administraciones, pueden utilizarse regímenes de dosificación divididos, tales como los descritos en este documento.

La concentración de las construcciones puede ser entre alrededor de 0,01 mg/mL y alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 0,1 mg/mL a alrededor de 25 mg/mL, alrededor de 0,5 mg/mL a alrededor de 10 mg/mL, o alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 5 mg/mL en la composición farmacéutica.

Como se usa en el presente documento, una "dosis dividida" se refiere a la división de una dosis unitaria única o una dosis diaria total en dos o más dosis, por ejemplo, dos o más administraciones de la dosis unitaria única. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria única" se refiere a una dosis de cualquier agente terapéutico administrada en una sola dosis/en un solo momento/por una sola vía/en un solo punto de contacto, es decir, un evento de una sola administración. Como se usa en el presente documento, una "dosis diaria total" se refiere a una cantidad suministrada o prescrita en un período de 24 horas. Puede administrarse como una dosis unitaria única.

En algunas formas de realización, la dosis total (a lo largo de un régimen de tratamiento) de la construcción de direccionamiento de DLL3 que comprende un emisor β , tal como, por ejemplo, ^{177}Lu , es de alrededor de 1 GBq a alrededor de 200 GBq. En algunas formas de realización, la construcción de direccionamiento de DLL3 que comprende un emisor β se administra en una dosis total para suministrar de 40 a 100 GBq de radiación. En algunas formas de realización, la construcción de direccionamiento DLL3 que comprende el emisor β se administra en una sola dosis (una vez, dentro de un período de 24 horas) para suministrar de alrededor de 1 a alrededor de 20 GBq de radiación. En algunas formas de realización, la construcción de direccionamiento de DLL3 que comprende el emisor β se administra en una sola dosis (una vez, dentro de un período de 24 horas) para suministrar de alrededor de 3 a alrededor de 15 GBq de radiación. En algunas formas de realización, la construcción de direccionamiento de DLL3 que comprende el emisor β se administra en una sola dosis (una vez, dentro de un período de 24 horas) para suministrar de alrededor de 5 a alrededor de 10 GBq de radiación.

En algunas formas de realización, la dosis total (a lo largo de un régimen de tratamiento) de la construcción de direccionamiento de DLL3 que comprende un emisor α , p. ej., ^{225}Ac , es de alrededor de 1 MBq a alrededor de 100 MBq, p. ej., alrededor de 4 MBq a alrededor de 80 MBq, p. ej., alrededor de 5 MBq a alrededor de 77 MBq, p. ej., alrededor de

5 MBq, alrededor de 6MBq, alrededor de 8 MBq, alrededor de 10 MBq, alrededor de 13 MBq, y alrededor de 76 MBq. En algunas formas de realización, la construcción de direccionamiento de DLL3 que comprende un emisor α se administra en una dosis total de alrededor de 20 a alrededor de 80 MBq de radiación. En algunas formas de realización, la construcción de direccionamiento de DLL3 que comprende un emisor α se administra en una sola dosis (una vez dentro de un período de 24 horas) para suministrar de alrededor de 1 a alrededor de 40 MBq de radiación. En algunas formas de realización, la construcción de direccionamiento de DLL3 que comprende un emisor α se administra en una sola dosis (una vez dentro de un período de 24 horas) para suministrar de alrededor de 5 a alrededor de 40 MBq de radiación. En algunas formas de realización, la construcción de direccionamiento de DLL3 que comprende un emisor α se administra en una sola dosis (una vez dentro de un período de 24 horas) a fin de suministrar de alrededor de 5 a alrededor de 25 MBq de radiación.

En algunas formas de realización, la dosis total (durante el transcurso de un régimen de tratamiento) de la construcción de direccionamiento de DLL3 que comprende un emisor α , p. ej., ^{225}Ac , se administra al sujeto una vez alrededor de cada 4 a 10 semanas. En otra forma de realización, la construcción se administra al sujeto una vez alrededor de cada 6 a 8 semanas. Aún en otra forma de realización, la construcción se administra al sujeto una vez alrededor de cada 6 semanas. Aún en otra forma de realización, la construcción se administra al sujeto una vez alrededor de cada 6 semanas durante 4 a 6 ciclos.

Formas de dosificación.

Una composición farmacéutica descrita en este documento puede formularse en una forma de dosificación descrita en este documento, tal como tópica, intranasal, intratraqueal o inyectable (p. ej., intravenosa, intraocular, intravítrea, intramuscular, intracardíaca, intraperitoneal y subcutánea).

II. Métodos.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona métodos relacionados con la preparación, el uso y la evaluación de compuestos (p. ej., construcciones de direccionamiento) y composiciones descritas en este documento.

Aplicaciones terapéuticas.

En algunas formas de realización, los métodos de la presente divulgación incluyen métodos para tratar indicaciones terapéuticas utilizando compuestos y/o composiciones descritos en este documento. Tal como se utiliza en este documento, el término "indicación terapéutica" se refiere a cualquier síntoma, afección, trastorno o enfermedad que pueda

aliviarse, estabilizarse, mejorarse, curarse o abordarse de otro modo mediante alguna forma de tratamiento u otra intervención terapéutica. En algunas formas de realización, los métodos de la presente divulgación incluyen el tratamiento de indicaciones terapéuticas mediante el direccionamiento de las construcciones descritas en este documento.

5 Por "disminuir" o "reducir", en el contexto de un marcador o síntoma de una enfermedad, se entiende una disminución significativa de dicho nivel, a menudo, estadísticamente significativa. La disminución puede ser, por ejemplo, de por lo menos el 10 %, por lo menos el 20 %, por lo menos el 30 %, por lo menos el 40 % o más, y preferentemente hasta un nivel aceptado dentro del rango normal para un individuo sin
10 dicho trastorno.

Por "aumentar" o "elevar", en el contexto de un marcador o síntoma de una enfermedad, se entiende un aumento significativo de dicho nivel, a menudo estadísticamente significativo. El aumento puede ser, por ejemplo, de por lo menos el 10 %, por lo menos el 20 %, por lo menos el 30 %, por lo menos el 40 % o más, y preferentemente
15 hasta un nivel aceptado dentro del rango normal para un individuo sin dicho trastorno.

La eficacia del tratamiento o la mejora de una enfermedad puede evaluarse, por ejemplo, midiendo la progresión de la enfermedad, la remisión, la gravedad de los síntomas, la reducción del dolor, la calidad de vida, la dosis de un medicamento necesaria para mantener el efecto del tratamiento, el nivel de un marcador de enfermedad o cualquier otro
20 parámetro medible adecuado para una enfermedad determinada que se esté tratando o cuyo objetivo sea la prevención. Se encuentra dentro de la experiencia de un experto en la técnica monitorizar la eficacia del tratamiento o la prevención midiendo cualquiera de estos parámetros o cualquier combinación de ellos. En relación con la administración de un compuesto o una composición descritos en este documento, "eficaz contra" una
25 enfermedad o un trastorno indica que la administración de forma clínicamente apropiada produce un efecto beneficioso para por lo menos una fracción de los pacientes, tal como la mejora de los síntomas, la curación, la reducción de la carga de la enfermedad, la prolongación de la vida, la mejora de la calidad de vida u otro efecto generalmente reconocido como positivo por médicos con conocimientos sobre el tratamiento del tipo
30 particular de enfermedad o trastorno.

Un efecto de tratamiento o preventivo es evidente cuando se observa una mejora significativa, a menudo estadísticamente significativa, en uno o más parámetros del estado de la enfermedad, o cuando no se producen síntomas o empeoramiento de los síntomas que de otro modo se anticiparían. Por ejemplo, un cambio favorable de por lo menos el 10
35 % en un parámetro medible de la enfermedad, y preferentemente de por lo menos el 20 %, 30 %, 40 %, 50 % o más, puede indicar la eficacia del tratamiento. La eficacia de un compuesto o de una composición determinados también puede evaluarse utilizando un

modelo animal experimental para la enfermedad en cuestión, como se conoce en la técnica. Al utilizar un modelo animal experimental, la eficacia del tratamiento se evidencia cuando se observa una modulación estadísticamente significativa en un marcador o síntoma.

En algunas formas de realización, los métodos de la presente divulgación incluyen la administración de las construcciones dirigidas descritas en el presente documento para tratar enfermedades hiperproliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades infecciosas y/o cáncer. Las formulaciones de las construcciones de direccionamiento pueden administrarse por múltiples vías, que incluyen, entre otras, inyección, administración oral o administración tópica. En algunas formas de realización, la administración se realiza a una superficie mucosa (pulmonar, nasal, oral, bucal, sublingual, vaginal, rectal) o al ojo (intraocular o transocularmente).

Cáncer.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método de direccionamiento a DLL3 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un método de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento.

En una forma de realización, el cáncer es un tipo de cáncer mediado por DLL3. En otra forma de realización, el cáncer es un tipo de cáncer que expresa DLL3. En otra forma de realización, el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer urotelial, melanoma, o carcinoma de células escamosas.

En otra forma de realización, el cáncer es una neoplasia neuroendocrina, melanoma, o cáncer cerebral primario. En otra forma de realización, la neoplasia neuroendocrina se selecciona de cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), carcinoma tiroideo medular (MTC), cáncer neuroendocrino de células grandes (LCNEC), carcinoma neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP NEC), cáncer de próstata neuroendocrino (NEPC), cáncer de próstata de células pequeñas (SCPC), carcinoma de células de Merkel (MCC), carcinoma cervical neuroendocrino, y tumores neuroendocrinos de Grado 3 (NET). En algunas formas de realización, es carcinoma neuroendocrino extrapulmonar (NEC) del cuello uterino. En algunas formas de realización, el cáncer de pulmón de células pequeñas puede ser un cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso (ES) o un cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio limitado (LS). En algunas formas de realización, el cáncer de próstata neuroendocrino (NEPC) puede ser NEPC emergente del tratamiento.

En algunas formas de realización, el cáncer es un tumor sólido que tiene positividad DLL3 medido por inmunohistoquímica (IHC) (p. ej., ≥ 1 % células positivas DLL3).

En otra forma de realización, la neoplasia neuroendocrina se selecciona del grupo que consiste en tumor neuroendocrino gastroenteropancreático, tumor carcinoide,

- 5 feocromocitoma, paraganglioma, cáncer medular de tiroides, tumor neuroendocrino pulmonar, tumor neuroendocrino tímico, tumor carcinoide o tumor neuroendocrino pancreático, adenoma hipofisario, tumores de las glándulas suprarrenales, carcinoma de células de Merkel (MCC), cáncer de mama, linfoma no hodgkiniano, linfoma de Hodgkin, tumor de cabeza y cuello, carcinoma urotelial (vejiga), carcinoma de células renales,
- 10 carcinoma hepatocelular, GIST, neuroblastoma, tumor de las vías biliares, tumor de cuello uterino, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de próstata, melanoma, meningioma, glioma, meduloblastoma, hemangioblastoma, tumor primitivo supratentorial, tumor neuroectodérmico, estesioneuroblastoma, tumor carcinoide funcional, insulinoma, gastrinoma, péptido intestinal vasoactivo (VIP) oma,
- 15 glucagonoma, serotoninoma, histaminoma, ACTHoma, feocromocitoma, y somatostatina.

En otra forma de realización más, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en neurinoma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, carcinoma del

- 20 conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello uterino, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt, cambios
- 25 disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular,
- 30 cáncer de próstata insensible a las hormonas, liomiosarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no hodgkiniano), neoplasias malignas y trastornos hiperproliferativos de vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias malignas linfoides de origen de células T o células B, leucemia, linfoma, carcinoma medular,
- 35 meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer

de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de las glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas),
5 cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de Wilms.

En otra forma de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en
10 cáncer primario, cáncer metastásico, cáncer orofaríngeo, cáncer hipofaríngeo, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de conducto biliar, cáncer de intestino delgado, cáncer del tracto urinario, cáncer de riñón, cáncer de urotelio, cáncer del tracto genital femenino, cáncer uterino, enfermedad trofoblástica gestacional, cáncer del tracto genital masculino, cáncer de vesícula seminal, cáncer testicular, tumores de células germinales,
15 tumores de glándulas endocrinas, cáncer de tiroides, cáncer suprarrenal, cáncer de glándula pituitaria, hemangioma, sarcoma que surge de huesos y tejidos blandos, sarcoma de Kaposi, cáncer de nervios, cáncer ocular, cáncer meníngeo, glioblastomas, neuromas, neuroblastomas, schwannomas, tumores sólidos que surgen de neoplasias malignas hematopoyéticas tales como leucemias, melanoma metastásico, cáncer epitelial de ovario
20 recurrente o persistente, cáncer de trompas de Falopio, cáncer peritoneal primario, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, melanoma, glioblastoma multiforme, cáncer de pulmón no microcítico no escamoso, glioma maligno, cáncer epitelial de ovario, cáncer seroso peritoneal primario, cáncer de hígado metastásico, carcinoma neuroendocrino, neoplasia maligna refractaria, cáncer de mama triple negativo, cáncer de
25 mama con amplificación de HER2, cáncer nasofaríngeo, cáncer oral, cáncer de las vías biliares, carcinoma hepatocelular, carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés), carcinoma tiroideo no medular, glioblastoma multiforme recurrente, neurofibromatosis tipo 1, cáncer del sistema nervioso central (SNC), liposarcoma, liomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, melanoma mucoso,
30 melanoma acral/lentiginoso, paraganglioma, feocromocitoma, cáncer metastásico avanzado, tumor sólido, cáncer de mama triple negativo, cáncer colorrectal, sarcoma, melanoma, carcinoma renal, cáncer de endometrio, cáncer de tiroides, rabdomiosarcoma, mieloma múltiple, cáncer de ovario, glioblastoma, tumor del estroma gastrointestinal, linfoma de células del manto y neoplasia maligna refractaria.

35 En una forma de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma

epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, colorrectal, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y las vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, enfermedad de Hodgkin, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon, recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés) y leucemia.

En otra forma de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en mieloma, linfoma, o un cáncer seleccionado de cáncer gástrico, renal, de cabeza y cuello, orofaríngeo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), endometrial, hepatocarcinoma, linfoma no hodgkiniano y pulmonar.

En una forma de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de esófago, carcinoma hepatocelular, melanoma, sarcoma, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y cáncer de mama.

En una forma de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en tumores, neoplasias, carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas y similares. Por ejemplo, el cáncer incluye, sin limitación, mesotelioma, leucemias y linfomas tales como linfomas cutáneos de células T (CTCL, por sus siglas en inglés), linfomas no cutáneos de células T periféricas, linfomas asociados con el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) tales como leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL, por sus siglas en inglés), linfoma de células B, leucemias no linfocíticas agudas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, linfomas y mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, leucemia linfática aguda (ALL, por sus siglas en inglés), leucemia linfática crónica (CLL, por sus siglas en inglés), linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfoma de leucemia de células T adultas, leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés) o carcinoma hepatocelular. Otros ejemplos incluyen el síndrome mielodisplásico, tumores sólidos infantiles como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms, tumores óseos y sarcomas de tejidos blandos, tumores sólidos comunes de adultos tales como cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, oral, laríngeo, nasofaríngeo y esofágico), cáncer genitourinario (por ejemplo, próstata, vejiga, renal, uterino, ovárico, testicular), cáncer de pulmón (por ejemplo, de células pequeñas y de células no pequeñas), cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma y otros tipos de cáncer de piel, cáncer de estómago, tumores cerebrales, tumores relacionados con el síndrome de Gorlin (por ejemplo, meduloblastoma, meningioma, etc.) y cáncer de hígado. Otros ejemplos de formas de cáncer que pueden

tratarse con los compuestos en cuestión incluyen, sin limitación, cáncer de músculo esquelético o liso, cáncer de estómago, cáncer de intestino delgado, carcinoma de recto, cáncer de la glándula salival, cáncer de endometrio, cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer rectal, cáncer de paratiroides y cáncer de hipófisis.

5 Otros tipos de cáncer en cuyo tratamiento pueden ser útiles los compuestos descritos en este documento son, por ejemplo, carcinoma de colon, carcinoma adenomatoso familiar por poliposis y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, o melanoma. Además, el cáncer incluye, sin limitación, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de la glándula salival, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, cáncer de tiroides (carcinoma de tiroides medular y
10 papilar), carcinoma renal, carcinoma de parénquima renal, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma coriónico, carcinoma de testículo, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos,
15 carcinoma de la vesícula biliar, carcinoma bronquial, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma corioideo, seminoma, rhabdomyosarcoma, craneofaringioma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto divulgado en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en la cual DLL3 cumple una
20 función.

Un aspecto de esta divulgación proporciona compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones caracterizados por una proliferación celular excesiva o anormal. Dichas enfermedades incluyen, entre otras, enfermedades proliferativas o
25 hiperproliferativas y enfermedades neurodegenerativas. Ejemplos de enfermedades proliferativas e hiperproliferativas incluyen, sin limitación, el cáncer.

En otro aspecto, se proporciona el uso de uno o más compuestos de la divulgación en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, que incluye, sin
30 limitación, los diversos tipos de cáncer divulgados en este documento.

En algunas formas de realización, las indicaciones terapéuticas incluyen indicaciones relacionadas con el cáncer. El término "cáncer" se refiere a un conjunto de enfermedades caracterizadas por un crecimiento y una división celular disfuncionales, que en algunos casos se propagan entre regiones corporales. Como se utiliza en este
35 documento, el término "indicación relacionada con el cáncer" se refiere a cualquier enfermedad, trastorno o afección relacionado con el cáncer, el tratamiento del cáncer o afecciones precancerosas. Las indicaciones relacionadas con el cáncer incluyen, entre

otras, afecciones patológicas caracterizadas por crecimientos neoplásicos malignos, tumores y/o neoplasias malignas hematológicas. En algunas formas de realización, los métodos de la presente divulgación incluyen el tratamiento de indicaciones relacionadas con el cáncer con las construcciones de direccionamiento de la presente divulgación.

5 En diversas formas de realización, se proporcionan métodos para tratar el cáncer, donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de las construcciones, sus formas salinas, como se describe en el presente documento, a un sujeto con cáncer, con sospecha de cáncer o con predisposición al cáncer. De acuerdo con la presente divulgación, el cáncer abarca cualquier enfermedad o padecimiento
10 caracterizado por una proliferación celular descontrolada, por ejemplo, hiperproliferación. El cáncer puede caracterizarse por tumores, por ejemplo, tumores sólidos o cualquier neoplasia.

En algunas formas de realización, el sujeto de otro modo puede estar libre de indicaciones para el tratamiento con las construcciones. En algunas formas de realización,
15 los métodos incluyen el uso de células cancerosas, que incluyen, entre otras, células cancerosas de mamíferos. En algunos casos, las células cancerosas de mamíferos son células cancerosas humanas.

En algunas formas de realización, las construcciones de acuerdo con la presente divulgación inhiben el crecimiento del cáncer y/o de tumores. También pueden reducir una o
20 más de la proliferación celular, la invasividad y la metástasis, lo que las hace útiles para el tratamiento del cáncer.

En algunas formas de realización, las construcciones de las presentes enseñanzas pueden usarse para prevenir el crecimiento de un tumor o de cáncer, y/o para prevenir la metástasis de un tumor o de cáncer. En algunas formas de realización, las composiciones
25 de las presentes enseñanzas pueden usarse para reducir o destruir un cáncer.

En algunas formas de realización, las construcciones proporcionadas en el presente documento son útiles para inhibir la proliferación de una célula cancerosa. En algunas formas de realización, las construcciones proporcionadas en el presente documento son útiles para inhibir la proliferación celular, por ejemplo, inhibir la tasa de proliferación celular,
30 prevenir la proliferación celular y/o inducir la muerte celular. En general, las construcciones descritas en el presente documento pueden inhibir la proliferación celular de una célula cancerosa, o pueden tanto inhibir la proliferación como inducir la muerte celular de una célula cancerosa. En algunas formas de realización, la proliferación celular se reduce en por lo menos alrededor de 25 %, alrededor de 50 %, alrededor de 75 %, o alrededor de 90 %
35 después del tratamiento con las construcciones de la presente divulgación, en comparación con células sin tratamiento. En algunas formas de realización, el marcador de detención del ciclo celular fosfohistona H3 (PH3 o PHH3) aumenta en por lo menos alrededor de 50 %,

alrededor de 75 %, alrededor de 100 %, alrededor de 200 %, alrededor de 400 % o alrededor de 600 % después del tratamiento con las construcciones de la presente divulgación en comparación con las células sin tratamiento. En algunas formas de realización, el marcador de la apoptosis celular caspasa-3 (CC3) aumenta en por lo menos 5 50 %, alrededor de 75 %, alrededor de 100 %, alrededor de 200 %, alrededor de 400 % o alrededor de 600 % después del tratamiento con las construcciones de la presente divulgación, en comparación con las células sin tratamiento.

Además, en algunas formas de realización, las construcciones de la presente divulgación son efectivas para inhibir el crecimiento tumoral, o bien medido como un valor 10 neto de tamaño (peso, área de superficie o volumen) o como una tasa a lo largo del tiempo, en múltiples tipos de tumores.

En algunas formas de realización, el tamaño de un tumor se reduce en alrededor de 60 % o más después del tratamiento con las construcciones de la presente divulgación. En algunas formas de realización, el tamaño de un tumor se reduce en por lo menos alrededor 15 de 20 %, por lo menos alrededor de 30 %, por lo menos alrededor de 40 %, por lo menos alrededor de 50 %, por lo menos alrededor de 60 %, por lo menos alrededor de 70 %, por lo menos alrededor de 80 %, por lo menos alrededor de 90 %, por lo menos alrededor de 95 %, por lo menos alrededor de 96 %, por lo menos alrededor de 97 %, por lo menos alrededor de 98 %, por lo menos alrededor de 99 %, por lo menos alrededor de 100 %, en 20 medida de peso, y/o área y/o volumen.

Los tipos de cáncer tratables mediante los métodos de las presentes enseñanzas generalmente se presentan en mamíferos. Entre estos mamíferos se incluyen, por ejemplo, humanos, primates no humanos, perros, gatos, ratas, ratones, conejos, hurones, cobayas, caballos, cerdos, ovejas, cabras y ganado vacuno. En diversas formas de realización, los 25 tipos de cáncer incluyen, entre otros, neurinoma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, carcinoma de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello uterino, condrosarcoma, 30 cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, 35 eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma,

hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a las hormonas,
 liomiosarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma,
 leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no hodgkiniano), neoplasias malignas y
 trastornos hiperproliferativos de vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata,
 5 piel y útero, neoplasias malignas linfoides de origen de células T o células B, leucemia,
 linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma,
 mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de
 pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico,
 10 cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar,
 pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales,
 retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma,
 cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y
 sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de
 células escamosas, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides,
 15 macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de
 Wilms. Otros tipos de cáncer incluyen cáncer primario, cáncer metastásico, cáncer
 orofaríngeo, cáncer hipofaríngeo, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de los
 conductos biliares, cáncer de intestino delgado, cáncer del tracto urinario, cáncer de riñón,
 cáncer de urotelio, cáncer del tracto genital femenino, cáncer uterino, enfermedad
 20 trofoblástica gestacional, cáncer del tracto genital masculino, cáncer de vesícula seminal,
 cáncer testicular, tumores de células germinales, tumores de glándulas endocrinas, cáncer
 de tiroides, cáncer suprarrenal, cáncer de glándula pituitaria, hemangioma, sarcoma que
 surge de huesos y tejidos blandos, sarcoma de Kaposi, cáncer de nervios, cáncer ocular,
 cáncer meníngeo, glioblastomas, neuromas, neuroblastomas, schwannomas, tumores
 25 sólidos que surgen de neoplasias malignas hematopoyéticas tales como leucemias,
 melanoma metastásico, cáncer epitelial de ovario recurrente o persistente, cáncer de
 trompas de Falopio, cáncer peritoneal primario, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer
 colorrectal, cáncer gástrico, melanoma, glioblastoma multiforme, cáncer de pulmón no
 microcítico no escamoso, glioma maligno, cáncer epitelial de ovario, cáncer seroso
 30 peritoneal primario, cáncer de hígado metastásico, carcinoma neuroendocrino, neoplasia
 maligna refractaria, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama con amplificación de
 HER2, cáncer nasofaríngeo, cáncer oral, cáncer de las vías biliares, carcinoma
 hepatocelular, carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN), carcinoma
 tiroideo no medular, glioblastoma multiforme recurrente, neurofibromatosis tipo 1, cáncer del
 35 sistema nervioso central (SNC), liposarcoma, liomiosarcoma, cáncer de las glándulas
 salivales, melanoma mucoso, melanoma acral/lentiginoso, paraganglioma, feocromocitoma,
 cáncer metastásico avanzado, tumor sólido, cáncer de mama triple negativo, cáncer

colorrectal, sarcoma, melanoma, carcinoma renal, cáncer de endometrio, cáncer de tiroides, rabdomiosarcoma, mieloma múltiple, cáncer de ovario, glioblastoma, tumor del estroma gastrointestinal, linfoma de células del manto y neoplasia maligna refractaria.

En algunas formas de realización, las construcciones de direccionamiento de la presente divulgación se utilizan para dirigirse a células cancerosas que expresan DLL3. En algunas formas de realización, las construcciones de direccionamiento de la presente divulgación se utilizan para tratar cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de colon, cáncer urotelial, melanoma o carcinoma de células escamosas.

Teranóstica.

La "teranóstica", término derivado de la combinación de terapéutica y diagnóstico, es un campo emergente de la medicina donde agentes específicos que se dirigen a enfermedades, tales como los radiofármacos, pueden utilizarse para diagnosticar y tratar afecciones médicas de forma simultánea o secuencial. La teranóstica se ha convertido en un importante campo de investigación y desarrollo en la física médica, donde la variación del isótopo del radionúclido presente en un agente específico para dirigirse a enfermedades, p. ej., una terapia de radioligandos, permite cambiar el agente para direccionamiento a enfermedades, de una sonda de imagen (mediante, por ejemplo, el uso de isótopos emisores de β^+ o γ para facilitar la tomografía por emisión de positrones (TEP) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (TC), respectivamente), a una sonda terapéutica (mediante, por ejemplo, el uso de isótopos emisores de partículas α o β^- o de electrones Auger para facilitar la radioterapia dirigida).

La imagen molecular es una técnica bien conocida y útil para el diagnóstico *in vivo*. Se puede utilizar en una amplia diversidad de métodos, que incluyen el mapeo tridimensional de procesos moleculares, tales como la expresión génica, el flujo sanguíneo, los cambios fisiológicos (pH, etc.), la respuesta inmunitaria y el tráfico celular. Se puede emplear para detectar y diagnosticar enfermedades, seleccionar tratamientos óptimos y monitorizar los efectos de los tratamientos para obtener una lectura temprana de su eficacia.

En principio, se pueden utilizar diversas tecnologías distintas para la imagen molecular, que incluye la TEP, la tomografía por emisión de fotón único (SPET, por sus siglas en inglés), la resonancia magnética óptica (RM), la TC y la imagen de luminiscencia de Cerenkov (CLI, por sus siglas en inglés). Están surgiendo combinaciones de estas modalidades para ofrecer mejores aplicaciones clínicas, por ejemplo, la TE/CT y la SPET/TC ("imagen multimodal").

La imagenología con radionúclidos mediante PET y SPET ofrece las ventajas de una sensibilidad extremadamente alta y de la administración de pequeñas cantidades de

agentes de contraste (p. ej., picomolar *in vivo*), que no perturban los procesos moleculares *in vivo*. Además, los principios de direccionamiento de la imagenología con radionúclidos también se pueden aplicar en el suministro dirigido de terapia con radionúclidos.

Típicamente, el isótopo utilizado como radionúclido en imagenología o terapia moleculares se incorpora a una molécula para producir un radiotrazador farmacéuticamente aceptable para el sujeto.

Por lo tanto, las construcciones de la presente divulgación pueden utilizarse en radioterapia, así como en imágenes médicas para diagnóstico. Las construcciones proporcionadas en este documento también pueden utilizarse para diagnosticar y tratar afecciones médicas, simultánea o secuencialmente.

Terapias combinadas.

En algunas formas de realización, las construcciones de la presente divulgación se combinan con por lo menos un agente activo adicional. El agente activo puede ser cualquier fármaco adecuado. El agente activo puede seleccionarse del grupo que consiste en agentes hormonales terapéuticos, agentes antineoplásicos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, inmunomoduladores, radiosensibilizadores, inhibidores de la reparación del daño del ADN, inhibidores de la PARP (poli ADP ribosa polimerasa) y combinaciones de los mismos. Las construcciones y el por lo menos un agente activo adicional pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o en cualquier orden. Las construcciones y el por lo menos un agente activo adicional pueden administrarse en diferentes dosificaciones, con diferentes frecuencias de dosificación o por diferentes vías, según sea adecuado.

En algunas formas de realización, los agentes activos adicionales afectan la biodistribución (es decir, la distribución tisular) de las construcciones de la presente divulgación. Por ejemplo, los agentes radiactivos pueden acumularse en los riñones y plantear un posible problema de radiotoxicidad para los riñones y los órganos circundantes. El agente activo adicional puede reducir la acumulación renal o el tiempo de retención. Preferentemente, se reduce la renovación renal de las construcciones, mientras que la captación tumoral de las construcciones no es afectada. El riñón y los órganos circundantes quedan protegidos, sin reducir la eficacia de las construcciones. En un ejemplo no limitativo, las construcciones de la presente divulgación pueden administrarse en combinación con por lo menos un aminoácido o análogo(s) del mismo. El aminoácido o análogo(s) del mismo pueden ser aminoácidos básicos con carga positiva, tales como la lisina (L-lisina o D-lisina) o la arginina, o una combinación de las mismas.

El agente activo adicional también puede seleccionarse de cualquiera de los agentes activos descritos en este documento, tales como un fármaco para el tratamiento del

cáncer. También puede ser un fármaco para el alivio de los síntomas del cáncer. Ejemplos no limitativos de fármacos para el alivio de los síntomas incluyen: octreótida o lanreótido; interferón, cipoheptadina o cualquier otro antihistamínico. En algunas formas de realización, las construcciones de la presente divulgación no presentan interferencia farmacológica con el agente activo adicional. El agente activo adicional puede administrarse concomitantemente con las construcciones de la presente divulgación.

En algunas formas de realización, un análogo no radiactivo de la construcción de la presente divulgación puede combinarse con un análogo radiactivo de esta construcción. Por ejemplo, la construcción no radiactiva puede administrarse antes que el análogo radiactivo. En otro ejemplo, un sujeto puede recibir una mezcla de la construcción no radiactiva y su análogo radiactivo. En aún otro ejemplo, un sujeto puede recibir primero el tratamiento con la construcción no radiactiva, seguido de una mezcla de la construcción no radiactiva y su análogo radiactivo.

En algunas formas de realización, una construcción de la presente divulgación que comprende una radioetiqueta puede combinarse con por lo menos otra construcción de la presente divulgación que comprende una o más radioetiquetas diferentes. Por ejemplo, las construcciones que comprenden una radioetiqueta de imagen pueden combinarse con construcciones que comprenden una radioetiqueta de no imagen. En una forma de realización, las construcciones asociadas con lutecio (Lu) pueden combinarse con construcciones asociadas con galio (Ga). En algunas formas de realización, las construcciones pueden radiomarcarse con un radionúclido de diagnóstico y un radionúclido terapéutico. En algunas formas de realización, la construcción puede radiomarcarse con un radiohalógeno y un radionúclido distinto de un radiohalógeno. En algunas formas de realización, la construcción puede radiomarcarse con un primer radiohalógeno y un segundo radiohalógeno, donde el primer radiohalógeno es diferente del segundo radiohalógeno.

Las construcciones descritas en este documento, o las formulaciones que contienen las construcciones que se describen en este documento, pueden utilizarse para el suministro tisular selectivo de un agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico a un individuo o paciente que lo necesita. Por ejemplo, las construcciones de la presente divulgación se usan para suministrar agentes radiactivos a tejidos selectivos. Estos tejidos pueden ser tejidos tumorales. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada (p. ej., una respuesta terapéutica o profiláctica). Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas a lo largo del tiempo, o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según las exigencias de la situación terapéutica. El término "forma unitaria de dosificación", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas, adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos que se van a tratar;

cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado.

Aplicaciones de diagnóstico.

5 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona métodos de diagnóstico que implican el uso de restos de direccionamiento y/o las construcciones de direccionamiento. Dichos métodos pueden incluir la detección de DLL3 utilizando cualquiera de los restos de direccionamiento y/o las construcciones de direccionamiento descriptas en el presente documento. Dichos métodos pueden incluir el contacto de sujetos o muestras de
10 sujetos con restos de direccionamiento y/o las construcciones de direccionamiento descriptas en el presente documento. Los péptidos y/o las construcciones de direccionamiento pueden unirse a DLL3. En una forma de realización particular, la construcción de direccionamiento comprende un resto de direccionamiento que es un péptido cíclico que se dirige a DLL3. Los restos de direccionamiento y/o las construcciones de direccionamiento utilizados para los métodos de detección pueden incluir una etiqueta detectable. Los métodos de detección pueden incluir el uso de reactivos de detección para detectar anticuerpos o péptidos unidos. Como se usa en el presente documento, el término "reactivo de detección" se refiere a cualquier compuesto o sustancia utilizado para visualizar u observar de otro modo un objeto (p. ej., un anticuerpo unido o una etiqueta detectable) o
20 un evento. Los reactivos de detección pueden incluir anticuerpos secundarios u otros compuestos de alta afinidad (p. ej., biotina o avidina) que se unen a los anticuerpos detectados o a sus conjugados asociados. Los reactivos de detección pueden ser o incluir sustratos para la detección de etiquetas enzimáticas detectables (p. ej., asociadas a un anticuerpo primario o secundario).

25 Las aplicaciones de diagnóstico de la presente divulgación pueden incluir la detección de DLL3 en muestras de sujetos que incluyen células. En algunas formas de realización, se puede detectar DLL3 asociado a células. DLL3 asociado a células puede detectarse en muestras de sujetos mediante análisis de clasificación celular asociada a fluorescencia (FACS, por sus siglas en inglés). En algunas formas de realización, DLL3
30 puede detectarse en muestras de sujetos mediante inmunohistoquímica. Dichos métodos pueden incluir el uso de sistemas a base de colorimetría o sistemas a base de inmunofluorescencia para la detección de DLL3.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona métodos para estratificar sujetos según la detección de DLL3 en sujetos o muestras de sujetos. Dichos
35 métodos pueden incluir la detección de DLL3 en sujetos o muestras de sujetos de acuerdo con cualquiera de los métodos descriptos en este documento (p. ej., utilizando péptidos o construcciones de direccionamiento que comprenden péptidos y clasificando a los sujetos

según el nivel de DLL3 detectado). En una forma de realización particular, la construcción de direccionamiento comprende un resto de direccionamiento que es un péptido cíclico que se dirige a DLL3.

En algunas formas de realización, los sujetos pueden clasificarse de acuerdo con la presencia o ausencia de DLL3 y/o el nivel de DLL3 en sujetos o muestras de sujetos. Los sujetos pueden clasificarse además según la presencia o ausencia de subdominios extracelulares específicos de DLL3 y/o los niveles de subdominios extracelulares específicos de DLL3 en sujetos o muestras de sujetos. Las clasificaciones utilizadas en la estratificación de sujetos pueden incluir, entre otras, clasificaciones por tipo de enfermedad, pronóstico o gravedad de la enfermedad, idoneidad para el tratamiento y tipo de tratamiento con mayor probabilidad de éxito o apropiado.

III. Kits y dispositivos.

La divulgación proporciona diversos kits y dispositivos para implementar de forma conveniente y/o eficaz los métodos de la presente divulgación. Típicamente, los kits comprenderán cantidades suficientes y/o un número de componentes que permiten al usuario realizar múltiples tratamientos a uno o más sujetos y/o realizar múltiples experimentos.

En una forma de realización, la presente divulgación proporciona kits para inhibir el crecimiento de células cancerosas *in vitro* o *in vivo*, que comprenden una construcción de la presente divulgación o una combinación de construcciones de la presente divulgación, opcionalmente en combinación con cualquier otro agente activo.

El kit puede incluir además un envase e instrucciones y/o un agente de suministro para formar una composición de formulación. El agente de suministro puede comprender una solución salina, una solución tamponada o cualquier agente de suministro descrito en este documento. La cantidad de cada componente puede variarse para permitir formulaciones consistentes y reproducibles de solución salina de mayor concentración o de tampón simple. Los componentes también pueden variarse para aumentar la estabilidad de las construcciones en la solución tampón a lo largo del tiempo y/o en diversas condiciones.

La presente divulgación proporciona dispositivos que pueden incorporar construcciones de la presente divulgación. Estos dispositivos contienen una formulación estable disponible para su suministro inmediato a un sujeto que lo necesita, tal como un paciente humano. En algunas formas de realización, el sujeto tiene cáncer.

Ejemplos no limitativos de los dispositivos Incluyen una bomba, un catéter, una aguja, un parche transdérmico, un dispositivo de suministro olfativo presurizado, dispositivos de iontoforesis y dispositivos microfluídicos multicapa. Los dispositivos pueden emplearse para suministrar las construcciones de la presente divulgación de acuerdo con regímenes

de dosificación única, múltiple o dividida. Los dispositivos pueden emplearse para suministrar las construcciones de la presente divulgación a través del tejido biológico, por vía administración intradérmica, subcutánea o intramuscular.

5 IV. Definiciones.

A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos utilizados para describir los compuestos y las composiciones descriptos en este documento. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se utilizan a lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que se limiten de otro modo en casos
10 específicos, o bien individualmente o como parte de un grupo mayor.

Salvo que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento generalmente tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica. En general, la nomenclatura utilizada en este documento y los procedimientos de laboratorio en cultivo celular, genética molecular,
15 química orgánica y química de péptidos son los bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica.

Como se utilizan en este documento, los artículos "un" y "una" se refieren a uno o más (es decir, por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. Por ejemplo, "un elemento" significa uno o más elementos. Además, el uso del término "que incluye", así
20 como otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido", no es limitativo.

En el presente documento, el término "alrededor de" será entendido por expertos en la técnica, y variará en cierta medida según el contexto en el que se utilice. En el presente documento, al referirse a un valor medible, tal como una cantidad, una duración temporal, y similares, el término "alrededor de" abarca variaciones de $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$, que incluye $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ y $\pm 0,1\%$ del valor especificado, siempre que dichas variaciones sean apropiadas
25 para aplicar los métodos descriptos.

El término "administración" o similar, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la administración de un agente terapéutico a un sujeto. Existen múltiples técnicas de administración de un agente terapéutico en la técnica, que incluyen, sin
30 limitación, la administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

El término "alquileo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de unión alquilo divalente. Un grupo alquileo corresponde formalmente a un alcano con dos enlaces C-H reemplazados por puntos de unión del grupo alquileo al
35 resto del compuesto. El término " C_{n-m} alquileo" se refiere a un grupo alquileo con n a m átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquileo incluyen, entre otros, metileno, etan-1,2-

diilo, etan-1,1-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, propan-1,1-diilo, butan-1,4-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,2-diilo, 2-metil-propan-1,3-diilo y similares.

En el presente documento, los términos "asociado con", "conjugado", "unido", "fijado" y "anclado", cuando se utilizan con respecto a dos o más entidades, significan que las entidades están físicamente asociadas o conectadas entre sí, o bien directamente o a través de uno o más restos que actúan como agentes de unión, para formar una estructura lo suficientemente estable como para que las entidades permanezcan físicamente asociadas, por ejemplo, en condiciones de trabajo, por ejemplo, en condiciones fisiológicas. Una "asociación" no necesita ser mediante un enlace químico covalente y puede incluir otras formas de asociación o enlace suficientemente estables como para que las entidades "asociadas" permanezcan físicamente asociadas, por ejemplo, enlaces iónicos o de hidrógeno, o una conectividad sobre la base de la hibridación.

Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia puede estar no sustituido (sin sustituyentes) o sustituido, lo que incluye uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de los grupos descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se refiere a la sustitución por reemplazo independiente de uno, dos, tres o más de los átomos de hidrógeno con los sustituyentes descritos en el presente documento.

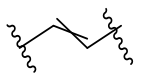
Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a una enfermedad caracterizada por el crecimiento y la división celulares anormales.

Como se usa en el presente documento, el término "célula cancerosa" se refiere a una célula que crece y se divide de forma anormal y no controlada.

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto" se refiere a una entidad química distinta. Las construcciones, construcciones de direccionamiento, los restos de direccionamiento, las cargas, los quelantes u otros componentes de las construcciones, junto con cualquier fragmento o variante de los anteriores pueden denominarse compuestos, de forma independiente o colectiva.

Los compuestos pueden existir en una o más formas isoméricas o isotópicas (que incluyen, sin limitación, estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos). Los compuestos pueden proporcionarse o utilizarse en forma singular o como una mezcla de dos o más formas (que incluyen, sin limitación, mezclas racémicas de estereoisómeros). Algunos compuestos pueden existir en diferentes formas, que pueden presentar diferentes propiedades y/o actividades (que incluyen, sin limitación, actividades biológicas). Por ejemplo, los compuestos que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Como se utiliza en este

documento, la siguiente estructura indica la presencia de un doble enlace, donde los sustituyentes pueden configurarse como un isómero E o Z:



Los compuestos descritos en este documento pueden ser asimétricos (p. ej., que
5 tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y
diastereómeros, se incluyen a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la
presente divulgación que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden
aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conocen en la técnica métodos
para preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente
10 activos, tales como la resolución de mezclas racémicas o la síntesis estereoselectiva.
Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden
estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos estos isómeros
estables se contemplan en la presente divulgación. Los isómeros geométricos cis y trans de
los compuestos de la presente divulgación pueden aislarse como una mezcla de isómeros o
15 como formas isoméricas separadas.

Las formas de compuestos tautoméricos resultan del intercambio de un enlace
sencillo con un doble enlace adyacente y la migración concomitante de un protón. Las
formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos, que son estados de protonación
isoméricos con la misma fórmula empírica y carga total. Ejemplos de tautómeros
20 prototrópicos incluyen pares de cetona-enol, pares de amida-ácido imídico, pares de
lactama-lactima, pares de amida-ácido imídico, pares de enamina-imina, y formas
anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico,
como 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H- y 2H-
pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estar bloqueadas
25 estéricamente en una forma mediante una sustitución adecuada.

Los compuestos descritos en este documento pueden presentarse en formas que
incluyen diferentes isótopos de átomos del compuesto. El término "isótopos" se refiere a
átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico, resultado de un
número distinto de neutrones en sus núcleos. Por ejemplo, los isótopos del hidrógeno
30 incluyen el tritio y el deuterio.

Los compuestos descritos en este documento pueden presentarse como sales, y
pueden prepararse en combinación con moléculas de solvente o agua para formar solvatos
e hidratos mediante métodos de rutina.

Como se usa en este documento, el término "hidrato" se refiere al complejo formado
35 por la combinación de un compuesto de Fórmula I, Fórmula C o cualquier Fórmula
divulgada en este documento y agua.

El término "solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula I, Fórmula C o cualquier otra Fórmula divulgada en este documento y un solvente o un sólido cristalino que contiene cantidades de un solvente incorporado en su estructura cristalina. En este documento, el término "solvato" incluye hidratos.

5 Como se usa en el presente documento, el término "construcción" se refiere a una molécula manipulada artificialmente. Algunas construcciones pueden incluir ácidos nucleicos y/o péptidos, que pueden ser productos de tecnología recombinante y pueden sintetizarse o expresarse artificialmente a partir de una secuencia de ácido nucleico recombinante. Las construcciones pueden ser combinaciones de ácidos nucleicos, péptidos
10 y/u otros compuestos.

Como se usa en el presente documento, el término "cíclico" se refiere a la presencia de un bucle continuo. Las moléculas cíclicas no necesitan ser circulares, solo estar unidas para formar una cadena ininterrumpida de subunidades. Los péptidos cíclicos pueden incluir un "bucle cíclico", que se forma cuando dos aminoácidos se conectan mediante un resto
15 puente. El bucle cíclico comprende los aminoácidos a lo largo del péptido presentes entre los aminoácidos puenteados. Los bucles cíclicos pueden comprender 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más aminoácidos.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "cantidad eficaz/efectiva", "cantidad farmacéuticamente eficaz/efectiva" y "cantidad terapéuticamente eficaz/efectiva" se refieren a una cantidad no tóxica, pero suficiente, de un agente para
20 obtener el resultado biológico deseado. Dicho resultado puede ser la reducción o el alivio de los signos, síntomas o de las causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Una cantidad terapéutica adecuada en cada caso individual puede ser determinada por un experto en la técnica mediante experimentación de
25 rutina.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "epítipo" se refiere a una superficie o región de una o más entidades que es capaz de interactuar con un anticuerpo u otra biomolécula de unión. Por ejemplo, un epítipo de proteína puede contener uno o más aminoácidos y/o modificaciones postraduccion (p. ej., residuos fosforilados) que interactúan
30 con un anticuerpo. En algunas formas de realización, un epítipo puede ser un "epítipo conformacional", que se refiere a un epítipo que implica una disposición tridimensional específica de las una o más entidades que tienen o forman el epítipo. Por ejemplo, los epítipos conformacionales de proteínas pueden incluir combinaciones de aminoácidos y/o modificaciones postraduccion de tramos plegados y no lineales de cadenas de aminoácidos.

35 Como se usa en este documento, el término "constante de disociación en equilibrio" o " K_D " se refiere a un valor que representa la tendencia de dos o más agentes (p. ej., dos proteínas) a separarse reversiblemente. En algunos casos, K_D indica una concentración de

un agente primario en la que la mitad de los niveles totales de un agente secundario se asocian con el agente primario.

Como se usa en este documento, la "expresión" de una secuencia de ácido nucleico se refiere a uno o más de los siguientes eventos: (1) producción de un patrón de ARN a partir de una secuencia de ADN (p. ej., mediante transcripción); (2) procesamiento de una transcripción de ARN (p. ej., mediante empalme, edición, formación de la tapa 5' y/o procesamiento del extremo 3'); (3) traducción de un ARN en un péptido o una proteína; y (4) modificación postraducción de un péptido o una proteína.

Como se usa en el presente documento, el término "vida media" o " $t_{1/2}$ " se refiere al tiempo que tarda un proceso o una concentración de compuesto determinados en alcanzar la mitad de su valor final. La "vida media terminal" o " $t_{1/2}$ terminal" se refiere al tiempo necesario para que la concentración plasmática de un factor se reduzca a la mitad, una vez que la concentración del factor alcanza el pseudoequilibrio.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno", solo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo indicación contraria, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo; preferentemente, flúor, cloro o bromo; más preferentemente, flúor o cloro.

Como se usa en el presente documento, el término "identidad", al referirse a péptidos o ácidos nucleicos, se refiere a una relación comparativa entre secuencias. El término se utiliza para describir el grado de parentesco entre secuencias poliméricas, y puede incluir el porcentaje de componentes monoméricos coincidentes con alineamientos de espacios (si los hay) abordados por un modelo matemático o programa informático particular (es decir, "algoritmos"). La identidad de péptidos relacionados puede calcularse fácilmente mediante métodos conocidos. Dichos métodos incluyen, entre otros, los descritos previamente por otros autores (Lesk, A. M., ed., Computational Molecular Biology, Oxford University Press, New York, 1988; Smith, D. W., ed., Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Academic Press, New York, 1993; Griffin, A. M. et al., ed., Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Humana Press, New Jersey, 1994; von Heinje, G., Sequence Analysis in Molecular Biology, Academic Press, 1987; Gribskov, M. et al., ed., Sequence Analysis Primer, M. Stockton Press, New York, 1991; y Carillo et al., Applied Math, SIAM J, 1988, 48, 1073).

Como se utiliza en este documento, el término "puente de lactama" se refiere a un enlace de amida que forma un puente entre grupos químicos en una molécula. En algunos casos, los puentes de lactama se forman entre aminoácidos en un péptido.

Como se utiliza en este documento, un "enlazador" se refiere a cualquier estructura química que conecta dos o más entidades o dominios. Los enlazadores pueden incluir uno o más enlaces químicos, átomos, grupos de átomos y/o grupos químicos. Ejemplos de grupos químicos que pueden incluirse en enlazadores incluyen, entre otros, grupos químicos

alquilo, alquenilo, alquinilo, amido, amino, éter, tioéter, éster, alquileo, heteroalquileo, arilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se describe en este documento. Los enlazadores pueden incluir uno o más alcanos insaturados, polietilenglicoles (p. ej., unidades monoméricas de etilenglicol o propilenglicol, p. ej., dietilenglicol, dipropilenglicol, trietilenglicol, tripropilenglicol, tetraetilenglicol o tetraetilenglicol) y polímeros de dextrano. Los enlazadores pueden incluir aminoácidos, péptidos y/o proteínas.

Los enlazadores pueden incluir cadenas de carbono. La longitud de las cadenas de carbono de los enlazadores puede ser 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, 50, o más átomos de longitud. Las cadenas de carbono de los enlazadores pueden contener heteroátomos (p. ej., nitrógeno, oxígeno, azufre, etc.).

Las entidades o los dominios unidos por enlazadores pueden incluir, entre otros, átomos, grupos químicos, nucleósidos, nucleótidos, nucleobases, azúcares, ácidos nucleicos, aminoácidos, péptidos, proteínas, complejos de proteínas, cargas, agentes terapéuticos y etiquetas detectables. Los enlazadores pueden utilizarse para múltiples propósitos, que incluyen, entre otros, la formación de multímeros o conjugados. Por ejemplo, los compuestos contemplados en la presente divulgación incluyen aquellos que comprenden más de un agente de direccionamiento y/o más de una carga. Por ejemplo, un péptido cíclico descrito en el presente documento puede comprender más de un quelante y, por lo tanto, más de un radionúclido. Como otro ejemplo, una construcción descrita en el presente documento puede comprender más de uno de los péptidos cíclicos de direccionamiento descritos en el presente documento.

Los enlazadores pueden incluir elementos escindibles, por ejemplo, enlaces de disulfuro ($-S-S-$) o enlaces de azo ($-N=N-$), que pueden escindirse mediante agentes reductores o fotólisis. Los enlaces selectivamente escindibles pueden incluir enlaces de amido, que pueden escindirse, por ejemplo, mediante fotólisis o utilizando tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP) u otros agentes reductores. Los enlaces selectivamente escindibles pueden incluir enlaces de éster, que pueden escindirse, por ejemplo, mediante hidrólisis ácida o básica.

Los enlazadores pueden incluir, entre otros, enlazadores sensibles al pH, enlazadores peptídicos escindibles por proteasas, enlazadores de ácidos nucleicos sensibles a nucleasas, enlazadores lipídicos sensibles a lipasas, enlazadores de carbohidratos sensibles a glicosidasas, enlazadores sensibles a la hipoxia, enlazadores fotoescindibles, enlazadores termolábiles, enlazadores escindibles por enzimas (p. ej., enlazador escindible por esterasa), enlazadores sensibles al ultrasonido y enlazadores escindibles por rayos X.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "espinazo peptídico" consiste en unidades de repetición de un grupo amino, un carbono α y un grupo carbonilo (p. ej., $-\text{NH}_2-\text{CH}-\text{C}(\text{O}-)$).

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "modulación" se refiere a la regulación ascendente (es decir, activación o estimulación) o a la regulación descendente (es decir, inhibición o supresión) de una respuesta, o a ambas en combinación o por separado. La modulación se compara generalmente con un valor inicial o de referencia que puede ser interno o externo a la entidad tratada.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un sujeto que busca tratamiento, necesita tratamiento, requiere tratamiento, recibe tratamiento, espera tratamiento o que está bajo el cuidado de un profesional capacitado (p. ej., colegiado) para una enfermedad, un trastorno o una afección en particular. Los pacientes pueden incluir cualquier organismo. Los tratamientos para pacientes pueden incluir, entre otros, tratamientos experimentales, diagnósticos, profilácticos y/o terapéuticos. Los
15 pacientes típicos incluyen, sin limitación, animales (por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y humanos).

Como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende por lo menos un ingrediente activo en una forma y en una cantidad que permiten que el ingrediente activo sea terapéuticamente eficaz. La
20 composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un paciente o sujeto. Existen múltiples técnicas de administración de compuestos en la técnica, que incluyen, sin limitación, la administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente
25 aceptable" se refiere a un material, una composición o un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, un estabilizador, un agente dispersante, un agente de suspensión, un diluyente, un excipiente, un agente espesante, un solvente o un material encapsulante, que está involucrado en la portación o el transporte de un compuesto útil según la divulgación dentro o hacia el paciente, de modo que pueda realizar su función
30 prevista. Típicamente, estas construcciones son portadas o transportadas de un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación, incluido el compuesto útil dentro de la divulgación, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen:
35 azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; goma de tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco;

excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes tensioactivos; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de cloruro sódico compuesta; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; y otras sustancias compatibles y no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" también incluye todos los recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción y similares que sean compatibles con la actividad del compuesto útil en la presente divulgación y fisiológicamente aceptables para el paciente. También se pueden incorporar en las composiciones compuestos activos complementarios. El "portador farmacéuticamente aceptable" puede incluir además una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto descrito en el presente documento. Otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), que se incorpora al presente documento por referencia.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en este documento, se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del sólido criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable (por ejemplo, de acuerdo con las directrices de las agencias gubernamentales u otros organismos reguladores, por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.).

La frase "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier ingrediente distinto de los agentes activos (p. ej., como se describe en el presente documento) presente en una composición farmacéutica y que posee las propiedades de ser sustancialmente no tóxico y no inflamatorio en un paciente.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a derivados de los péptidos cíclicos divulgados, en los que el compuesto original se modifica mediante la conversión de un resto ácido o básico existente a su forma salina. En algunas formas de realización, se pueden modificar los grupos de aminoácidos de la cadena lateral del péptido cíclico (R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , etc.). Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos

ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación pueden sintetizarse a partir del compuesto original, que contiene un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, estas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua, en un solvente orgánico, o en una mezcla de ambos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. En algunas formas de realización, la sal farmacéuticamente aceptable comprende el catión o anión farmacéuticamente aceptable correspondiente. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" no se limita a una monosal o sal 1:1. Por ejemplo, "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye bis-sales, como la sal de bis-clorhidrato. Se pueden encontrar listados de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418, y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

Como se usa en el presente documento, el término "muestra" o "muestra biológica" se refiere a un subconjunto de sus tejidos, células o partes componentes (p. ej., líquidos corporales, que incluyen, entre otros, sangre, suero, plasma, moco, líquido linfático, líquido sinovial, líquido cefalorraquídeo, saliva, líquido amniótico y orina). Las muestras pueden incluir además un homogeneizado, lisado o extracto preparado a partir de un organismo completo o un subconjunto de sus tejidos, células o partes componentes, o una fracción o porción de los mismos, que incluyen, sin limitación, plasma, suero, líquido cefalorraquídeo, líquido linfático, las secciones externas de la piel, los tractos respiratorio, intestinal y genitourinario, lágrimas, saliva, leche, células sanguíneas, tumores y órganos. Las muestras también pueden referirse a un medio, tal como un caldo nutritivo o un gel, que puede contener componentes celulares u otros materiales biológicos, tales como proteínas (por ejemplo, anticuerpos) o moléculas de ácido nucleico.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier entidad a la que se aplica o se relaciona un proceso o actividad particular. Los sujetos pueden incluir cualquier organismo. Los sujetos típicos incluyen, entre otros, animales (p. ej., mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y humanos) y/o plantas.

Como se usa en el presente documento, el término "diana/objetivo" se refiere a un objeto o una entidad que será afectado por una acción, o se refiere a la actividad asociada con un agente dirigido al objeto o a la entidad (p. ej., un agente que "se dirige" a un objeto o

a una entidad). En algunas formas de realización, las dianas se refieren a antígenos, epítomos u otras estructuras a las que se unen anticuerpos u otros compuestos, o que se seleccionan y/o se usan en el diseño, desarrollo o aislamiento de anticuerpos específicos para antígenos u otros compuestos. Las dianas pueden incluir estructuras moleculares que incluyen, sin limitación, ácidos nucleicos, péptidos, proteínas, haptenos, receptores, carbohidratos, glicanos, enzimas, lípidos, células y fragmentos o complejos de cualquiera de los anteriores.

Cuando se utiliza para referirse a la actividad de un agente dirigido a objetos o entidades, el término "diana" puede emplearse para describir la actividad de unión de agentes (p. ej., anticuerpos o estructuras relacionadas) con dichos objetos o entidades (p. ej., antígenos o epítomos). Por ejemplo, se puede decir que un anticuerpo que se une a un antígeno específico "se dirige" o "está dirigido/direccionado" a ese antígeno particular. De igual manera, se puede decir que un compuesto (p. ej., una construcción de direccionamiento) que exhibe actividad (p. ej., actividad terapéutica o citotóxica) hacia una célula o un tejido específico "se dirige" a la célula o al tejido.

Las dianas pueden incluir células (denominadas en este documento "células diana"). Las células diana pueden estar presentes *in vivo* o *in vitro*. Las células diana pueden incluir, por ejemplo, células sanguíneas, células linfáticas, células que recubren el tubo digestivo, tal como la mucosa oral y faríngea, células que forman las vellosidades del intestino delgado, células que recubren el intestino grueso, células que recubren el sistema respiratorio (fosas nasales/pulmones) de un animal, células dérmicas/epidérmicas, células de la vagina y el recto, células de órganos internos, células de la placenta y células de la barrera hematoencefálica. En algunas formas de realización, las células diana pueden ser células cancerosas, que incluyen, entre otras, las que se encuentran en leucemias o tumores (p. ej., tumores de cerebro, pulmón (de células pequeñas y no pequeñas), ovario, próstata, mama y colon, así como otros carcinomas y sarcomas). En aún otras formas de realización, las células diana pueden formar parte de un tejido. Los tejidos con células diana u otras estructuras diana se denominan en el presente documento tejidos diana/objetivo. Los tejidos diana u objetivo pueden incluir, entre otros, tejidos neuronales, tejidos intestinales, tejidos pancreáticos, tejidos hepáticos, tejidos renales, tejidos de próstata, tejidos ováricos, tejidos pulmonares, tejidos de la médula ósea y tejidos mamarios.

Como se usa en el presente documento, el término "sitio diana" se refiere a una región precisa sobre o dentro de una diana sobre la que actúa un efector determinado. Los sitios diana pueden ser regiones o epítomos precisos reconocidos por anticuerpos o compuestos. En algunas formas de realización, los sitios diana pueden residir exclusivamente en uno o más monómeros de estructuras poliméricas (p. ej., ácidos

nucleicos, péptidos, polisacáridos, etc.). Los sitios diana pueden formarse mediante uniones o regiones de superposición entre dos o más monómeros o compuestos.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz/efectiva" se refiere a una cantidad de un agente que se va a suministrar y que es suficiente, cuando se administra a un sujeto que padece o es sensible a una enfermedad, un trastorno o una afección, para tratar, mejorar los síntomas, diagnosticar, prevenir y/o retrasar la aparición de la enfermedad, el trastorno o la afección.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y similares se refieren a cualquier acción adoptada para aliviar o paliar procesos patológicos.

En relación con cualquiera de las indicaciones terapéuticas aquí descritas, los términos "tratar", "tratamiento" y similares significan aliviar o paliar por lo menos un síntoma asociado con dichas indicaciones, o ralentizar o revertir la progresión o la progresión anticipada de dichas indicaciones.

Como se usa en este documento, el término "prevenir" o "prevención" significa que no se ha producido ningún desarrollo de trastorno o enfermedad, o que no se ha producido ningún desarrollo adicional de trastorno o enfermedad, si ya se ha producido el desarrollo de la enfermedad o el trastorno. También se considera la capacidad de prevenir algunos o todos los síntomas asociados con el trastorno o la enfermedad.

Como se usa en este documento, el término "poner en contacto" se refiere a la unión de los restos indicados en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una célula con un compuesto incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, sujeto o paciente, tal como un ser humano, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto en una muestra que contiene una preparación purificada que contiene la célula.

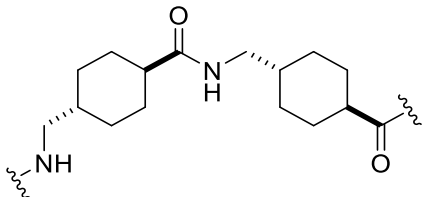
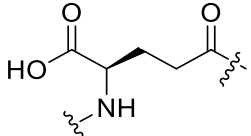
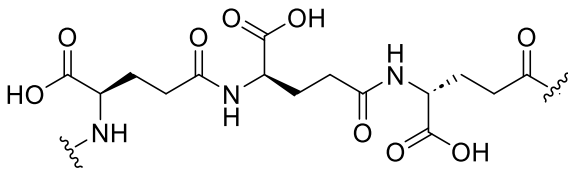
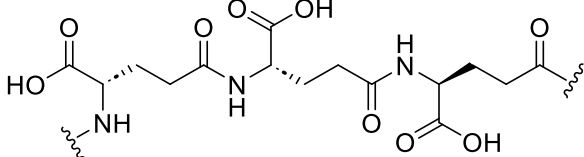
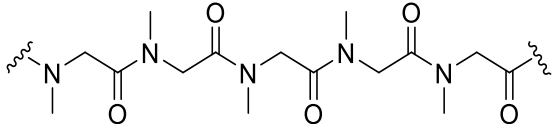
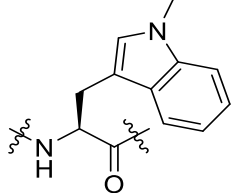
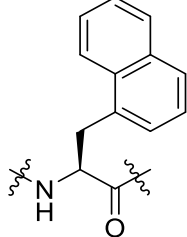
Como se usa en el presente documento, el término "célula" se refiere a una célula *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas formas de realización, una célula *ex vivo* puede formar parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo, tal como un mamífero. En algunas formas de realización, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas formas de realización, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo, tal como un mamífero.

Como se usa en el presente documento, el término "tumor" se refiere a un grupo de células que se forman en tejido sólido como resultado del crecimiento y la división celulares anormales. Los tumores benignos o "no cancerosos" permanecen aislados, mientras que los tumores malignos o "cancerosos" incluyen células capaces de proliferar a los tejidos circundantes.

Como se usa en el presente documento, el término "célula tumoral" se refiere a una célula asociada a un tumor o derivada de un tumor. Las células tumorales benignas o "no

cancerosas" permanecen asociadas a los tumores, mientras que las células tumorales malignas o "cancerosas" son capaces de proliferar a los tejidos circundantes.

Tal como se utilizan en este documento, las siguientes abreviaturas están definidas por las estructuras en la Tabla F.

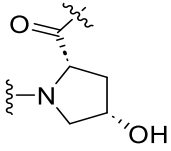
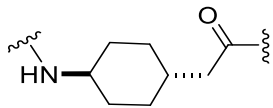
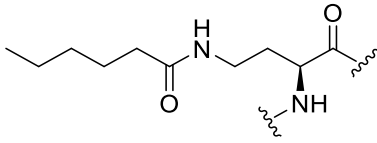
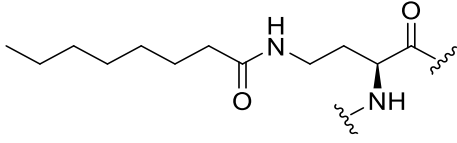
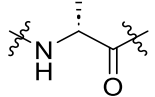
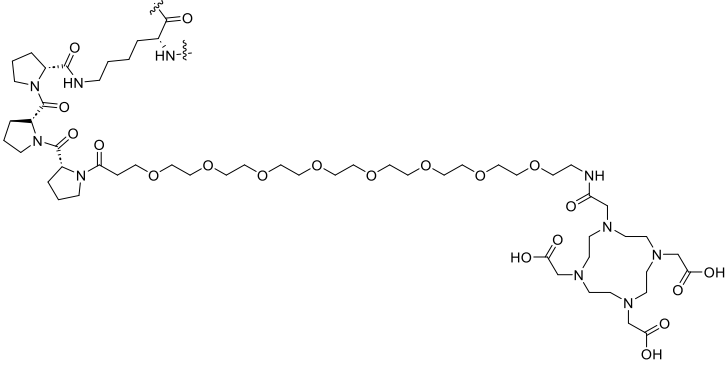
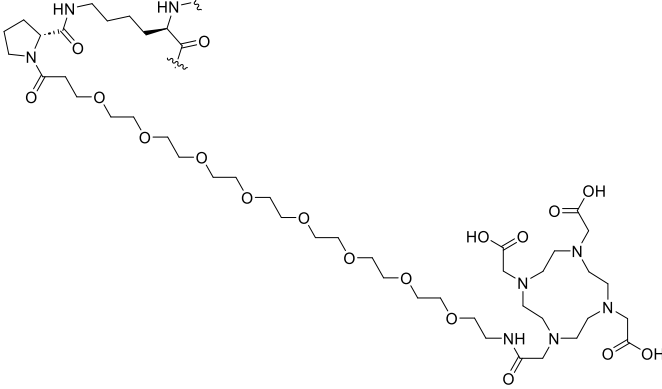
Tabla F.	
Abreviatura	Estructura
(Cyx)2	
(D-gE)	
(D-gE)3	
(gE)3	
(Sar)5	
1Me-Trp (1Me-W)	
1NaI	

2CF ₃ -Phe (2CF ₃ -F)	
2Nal	
2PhEt-Ala (2PhEt-A)	
3-(1-morfolinil)-Ala	
3-(4-piperidinil)-Ala (o PipA)	
3Me ₂ -Aze	
3Pya	
4CF ₃ -Phe (4CF ₃ -F)	
4F-Phe (4Fluoro-F)	

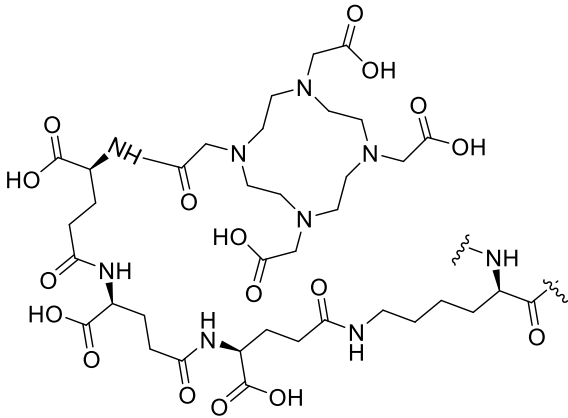
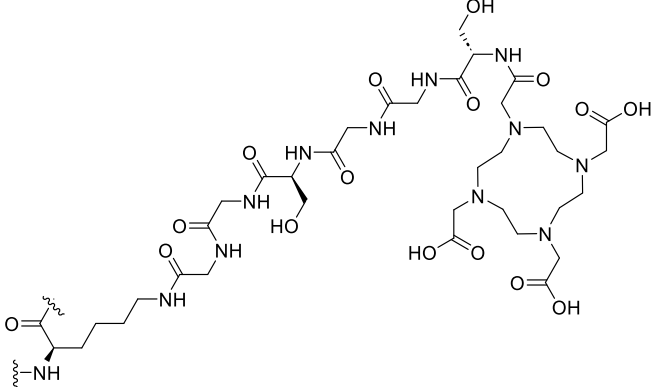
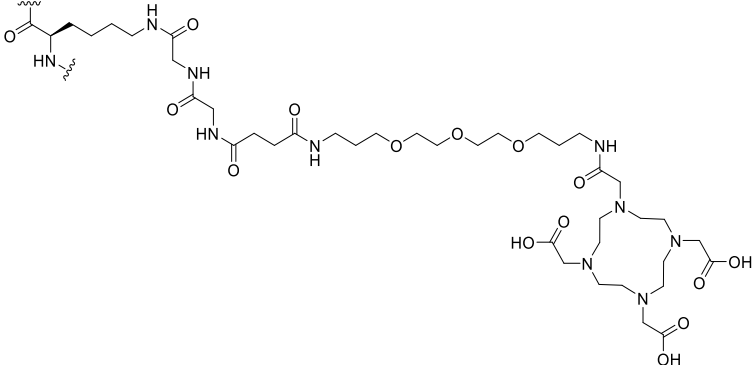
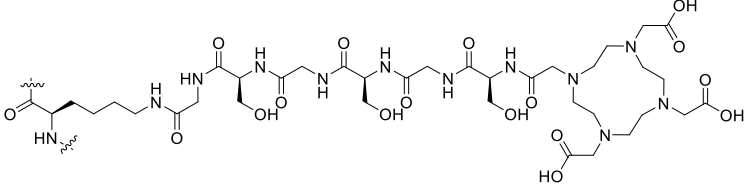
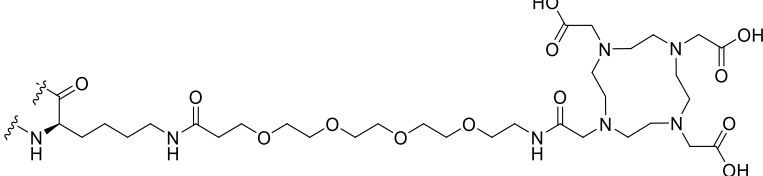
4Pya	
5,5-diMe-Pro (5,5-diMe-P)	
5Fluoro-Trp (5Fluoro-W)	
5OH-Trp (5OH-W)	
5OMe-Trp (5OMe-W)	
5Qui	
7Aza-Trp (7Aza-W)	
7Cl-Trp (7Cl-W)	
7MeO-Trp (7MeO-W)	

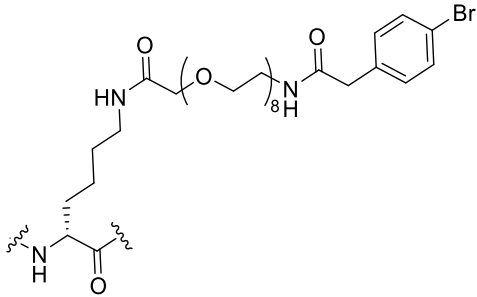
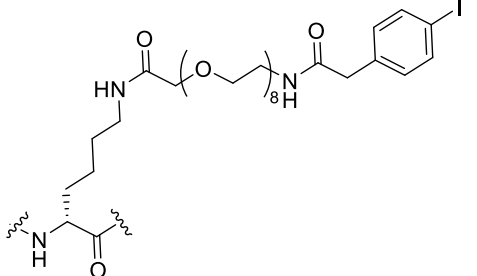
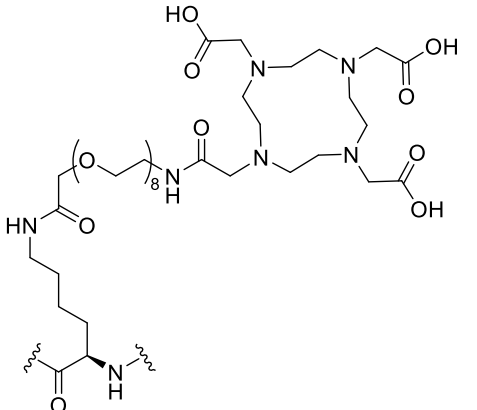
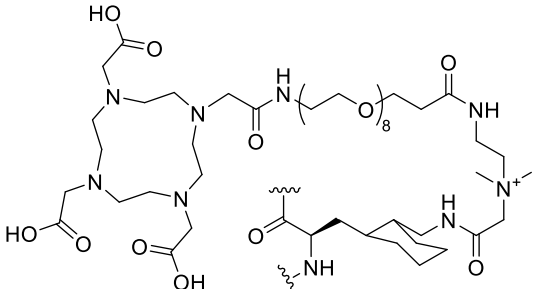
7Me-Trp (7Me-W)	
ACI	
Ahx	
Alo-Ile	
AMBX	
aMe-Aze	
alfa-Me-Asp (aMe-D)	
alfa-Me-Ile (aMe-I)	
alfa-Me-Pro (aMe-P)	
alfa-Me-Thr (aMe-T)	
alfa-Me-Trp (aMe-W)	
Aze	

BIP	
C12OH	
C14	
C15	
C15-(L-gE)-PEG12	
COC16	
CBA	
CHA	
Chg	
cis4Fluoro-Pro (cis4Fluoro-P)	
cis4NH2-Pro (cis4NH2-P)	

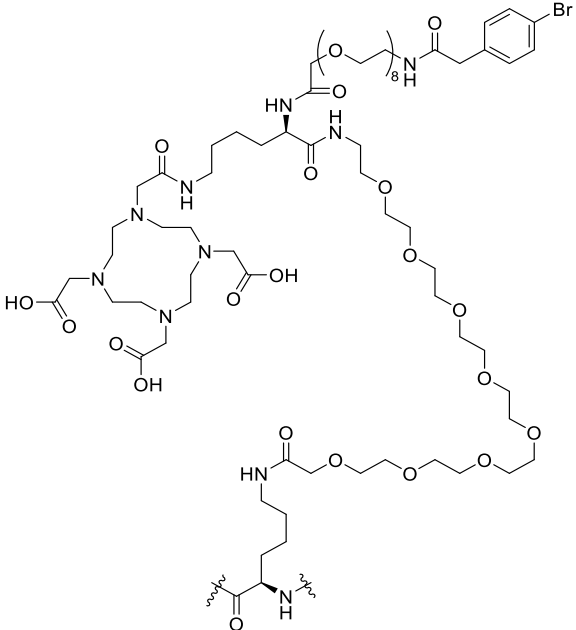
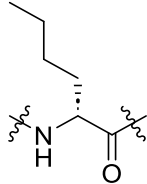
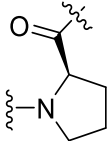
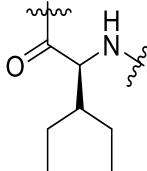
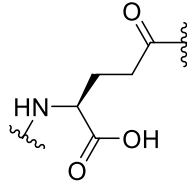
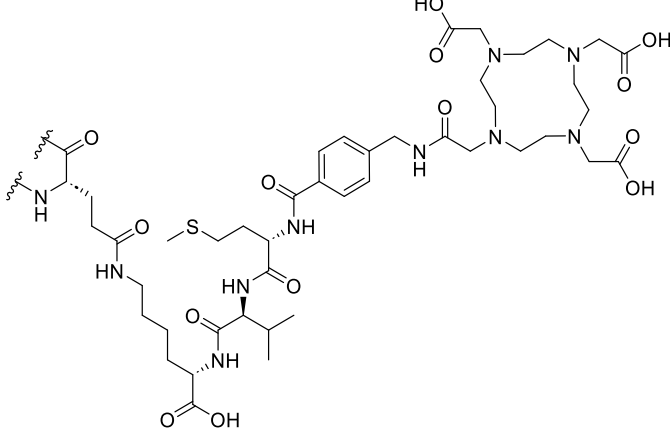
cis4OH-Pro (cis4OH-P)	
CyHex	
DAB-4-NHCOC5H11	
DAB-4-NHCOC7H15	
D-Ala	
D-Lys((D-Pro)3-PEG8-)	
D-Lys((D-Pro)-PEG8-DOTA)	

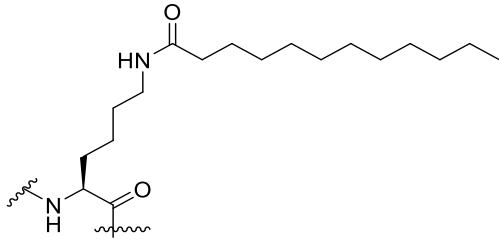
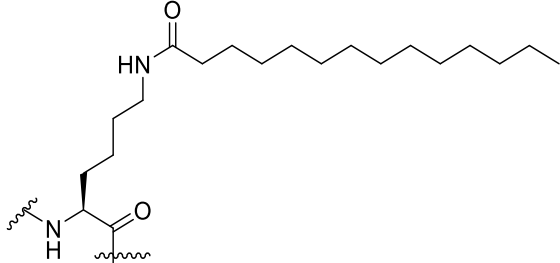
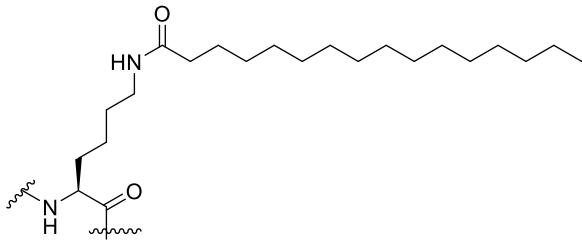
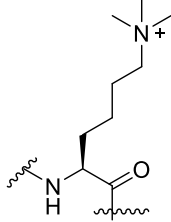
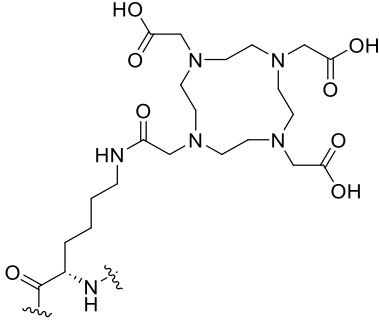
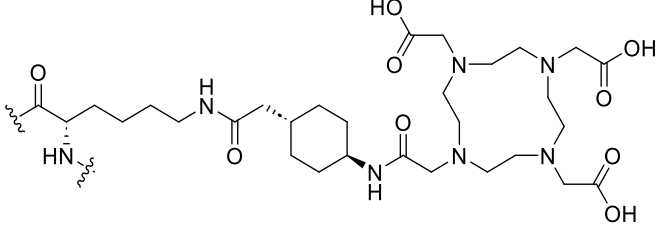
D-Lys(Ahx-DOTA)	The structure shows a D-lysine residue (indicated by wavy lines) connected via its epsilon-amino group to a 4-aminohexanoic acid chain. This chain is further linked to a DOTA moiety through an amide bond. The DOTA moiety is a 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid derivative, shown here with three carboxylic acid groups in their protonated form (COOH).
D-Lys(Chx-DOTA)	The structure shows a D-lysine residue (indicated by wavy lines) connected via its epsilon-amino group to a 4-aminohexanoic acid chain. This chain is linked to a cyclohexane ring, which is further connected to a DOTA moiety through an amide bond. The DOTA moiety is a 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid derivative, shown here with three carboxylic acid groups in their protonated form (COOH).
D-Lys(DOTA)	The structure shows a D-lysine residue (indicated by wavy lines) connected via its epsilon-amino group to a 4-aminohexanoic acid chain. This chain is linked to a DOTA moiety through an amide bond. The DOTA moiety is a 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid derivative, shown here with three carboxylic acid groups in their protonated form (COOH).
D-Lys(gE-DOTA)	The structure shows a D-lysine residue (indicated by wavy lines) connected via its epsilon-amino group to a 4-aminohexanoic acid chain. This chain is linked to a gE-DOTA moiety through an amide bond. The gE-DOTA moiety is a 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid derivative, shown here with three carboxylic acid groups in their protonated form (COOH).

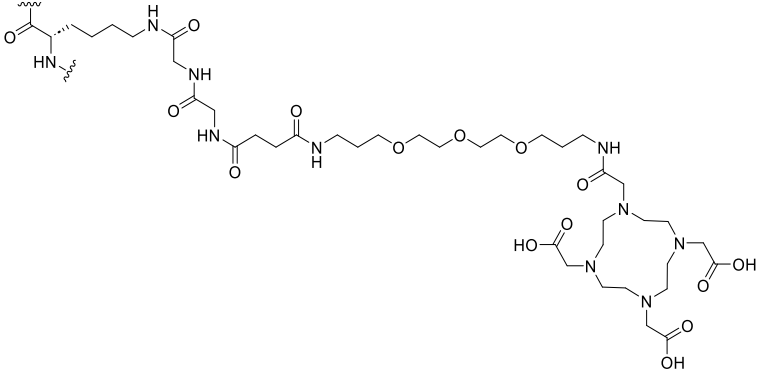
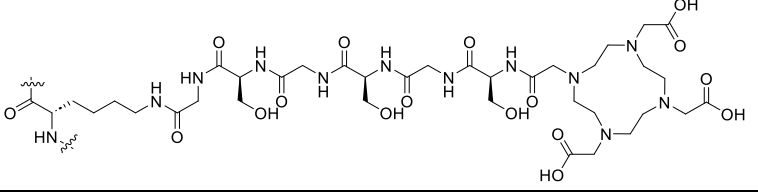
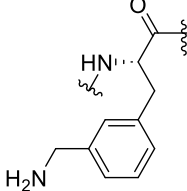
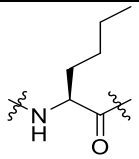
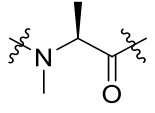
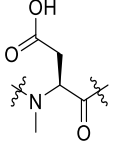
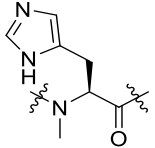
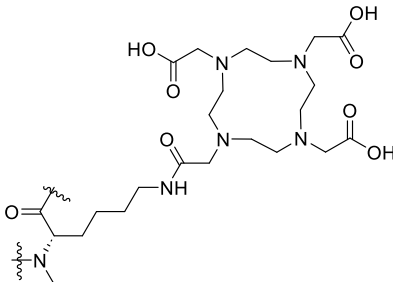
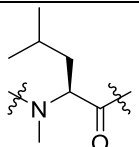
D-Lys(gE-gE-gE-DOTA)	
D-Lys(Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Ser-DOTA)	
D-Lys(Gly-Gly-TTDS-DOTA)	
D-Lys(Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-DOTA)	
D-Lys(PEG4-DOTA)	

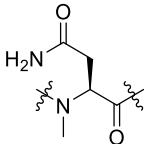
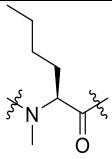
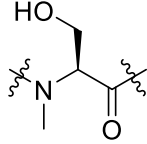
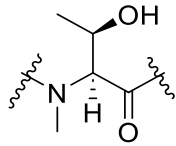
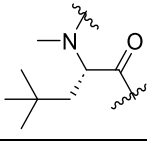
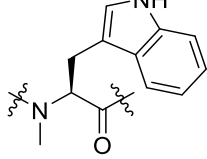
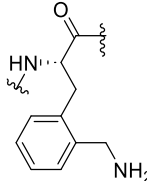
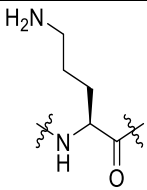
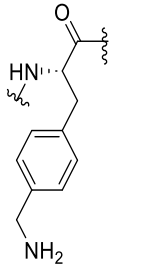
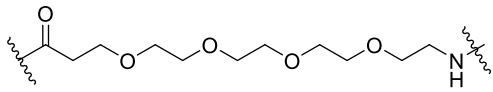
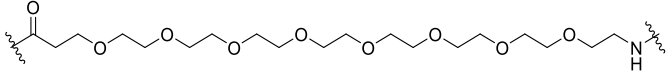
D-Lys(PEG8-COCH₂Ph-4Br)	
D-Lys(PEG8-COCH₂Ph-4I)	
D-Lys(PEG8-DOTA)	
D-Lys(SP6-PEG8-DOTA)	

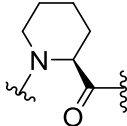
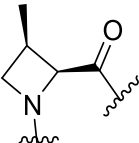
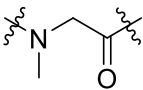
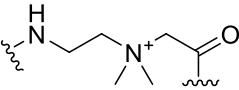
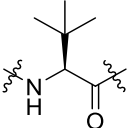
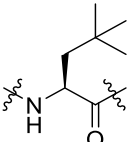
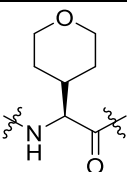
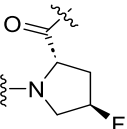
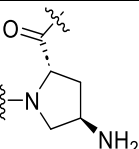
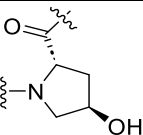
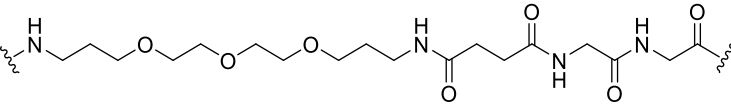
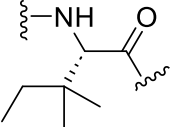
D-Lys[PEG8-D-Lys(DOTA)-PEG12-COCH₂Ph-4Br]	The chemical structure shows a central DOTA macrocycle (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) substituted with four different groups. One substituent is a D-lysine residue (CH₂CH₂CH₂NH₂). Another is a PEG8 chain (-(OCH₂CH₂)₈-) terminated with a 4-bromobenzoyl group (-C(=O)CH₂C₆H₄Br). A third is a PEG12 chain (-(OCH₂CH₂)₁₂-) terminated with a 4-bromobenzoyl group. The fourth is a PEG8 chain (-(OCH₂CH₂)₈-) terminated with a 4-bromobenzoyl group. The D-lysine residue is further substituted with a PEG8 chain (-(OCH₂CH₂)₈-) terminated with a 4-bromobenzoyl group.
D-Lys[PEG8-D-Lys(DOTA)-PEG24-COCH₂Ph-4Br]	The chemical structure is similar to the one above, but the PEG chain attached to the D-lysine residue is a PEG24 chain (-(OCH₂CH₂)₂₄-) instead of a PEG8 chain. The other three substituents on the DOTA macrocycle remain the same: a D-lysine residue, and two PEG8 chains terminated with 4-bromobenzoyl groups.

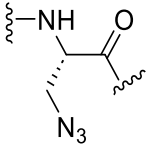
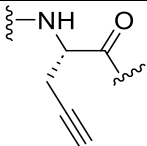
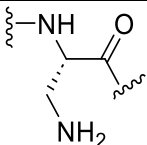
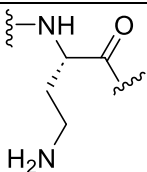
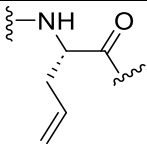
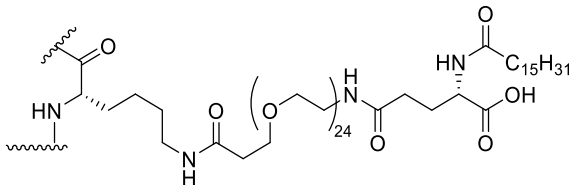
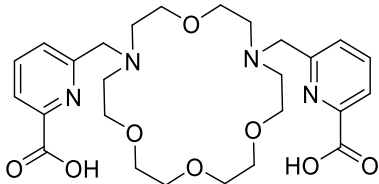
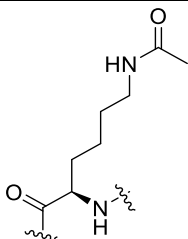
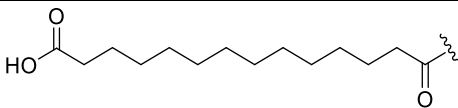
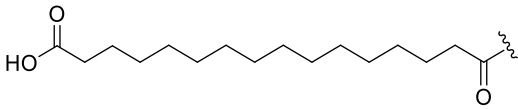
D-Lys[PEG8-D-Lys(DOTA)-PEG8-COCH₂Ph-4Br]	
D-Nle	
D-Pro (dPro)	
Env	
gE	
Glu[gLys(OH)-Val-Met-AmBz-DOTA]	

Lys(C12)	
Lys(C14)	
Lys(C16)	
Lys(Me) ₃	
Lys(DOTA)	
Lys(Chx-DOTA)	

Lys(Gly–Gly–TTDS–DOTA)	
Lys(Gly–Ser–Gly–Ser–Gly–Ser–DOTA)	
MAF	
Nle	
NMe–Ala (NMeA)	
NMe–Asp (NMeD)	
NMe–His (NMeH)	
NMeK(DOTA)	
NMe–Leu (NMeL)	

NMe-Asn (NMeN)	
NMe-Nle	
NMe-Ser (NMeS)	
NMe-Thr (NMeT)	
NMe-tBuAla	
NMe-Trp (NMeW)	
OAF	
Orn	
PAF	
PEG4	
PEG8	

Pip	
R-3Me-Aze	
Sar	
SP6	
Tbg	
t-Bu-Ala	
THPG	
trans4Fluoro-Pro (trans4Fluoro-P)	
trans4NH2-Pro (trans4NH2-P)	
trans4OH-Pro (trans4OH-P)	
TTDS-Gly-Gly	
α -ter-amilGly	

DapN3	
Pra	
Dap	
L-2,4-Dab	
AlilG	
Lys(PEG24-[gE(C16)]-OH)	
Macrodipa	
D-Lys(Ac)	
C14OH	
C16OH	

V. Equivalentes y alcance.

Si bien en la presente divulgación se han mostrado y descripto en detalle diversas formas de realización de la divulgación, los expertos en la técnica comprenderán que se pueden realizar diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del espíritu y el alcance de las formas de realización descriptas en el presente documento y establecidas en las reivindicaciones adjuntas.

Los expertos en la técnica reconocerán o podrán determinar, mediante experimentación rutinaria, numerosos equivalentes a las formas de realización específicas descriptas en el presente documento. El alcance de la presente divulgación no se limita a la descripción anterior, sino que se establece en las reivindicaciones adjuntas.

En las reivindicaciones, los artículos tales como "un", "una" y "el/la/los/las" pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique lo contrario o resulte evidente del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyan "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean, o son de otro modo pertinentes para un producto o proceso determinado, a menos que se indique lo contrario o resulte evidente del contexto. La divulgación incluye formas de realización en las que exactamente solo un miembro de un grupo está presente, se emplea, o es de otro modo pertinente para un producto o proceso determinado. La divulgación incluye formas de realización en las que más de uno, o todos los miembros del grupo, están presentes, se emplean, o son de otro modo pertinentes para un producto o proceso determinado.

Se observa también que el término "que comprende" es abierto y permite, pero no exige, la inclusión de elementos o pasos adicionales. Cuando se utiliza el término "que comprende" en el presente documento, los términos "que consiste en" y "o que incluye" también quedan abarcados y divulgados.

Cuando se proporcionan rangos, se incluyen los puntos finales. Además, debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario o resulte evidente del contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores expresados como rangos pueden asumir cualquier valor o subrango específico dentro de los rangos indicados en diferentes formas de realización de la divulgación, hasta la décima de unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Además, debe entenderse que cualquier forma de realización particular de la presente divulgación que se encuentre dentro del estado de la técnica puede excluirse explícitamente de cualesquiera una o más de las reivindicaciones. Dado que dichas formas de realización se consideran conocidas por los expertos en la técnica, pueden excluirse incluso si la exclusión no se establece explícitamente en el presente documento. Cualquier forma de realización particular de las composiciones divulgadas en el presente documento

puede excluirse de cualesquiera una o más de las reivindicaciones, por cualquier motivo, esté o no relacionada con la existencia del estado de la técnica.

Todas las fuentes citadas, por ejemplo, referencias, publicaciones, bases de datos, entradas de bases de datos y la técnica citada en el presente documento, se incorporan en esta solicitud por referencia, incluso si no se indica expresamente en la cita. En caso de contradicción entre las declaraciones de una fuente citada y la presente solicitud, prevalecerá la declaración de la presente solicitud.

Los encabezados de las secciones y las tablas no pretenden ser limitativos.

EJEMPLOS

Los compuestos y métodos divulgados en el presente documento se ilustran con más detalle mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitativos. La práctica de la presente divulgación empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de síntesis orgánica, biología celular, cultivo celular y biología molecular, que están dentro del conocimiento de la técnica.

Reactivos – Abreviaturas.

ACN (o MeCN): Acetonitrilo

Ac₂O: Anhídrido acético

AcOH: Ácido acético

Boc: Ter-butoxi-carbonilo

DCM: Diclorometano

DIC: N,N'-Diisopropilcarbodiimida

DIPEA: N,N-Diisopropiletilamina

DMF: N,N-Dimetilformamida

DMSO: Dimetil sulfóxido

Et₂O: Dietil éter

Fmoc: Fluorenilmetiloxycarbonilo

HATU: 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio

HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol

MeOH: Metanol

Mpe: 3-Metilpentan-3-il

MTBE: Metil-ter-butil-éter

NMP: N-Metil-2-Pirrolidona

Oxima (u OxymaPure): Etil cianohidroxiiminoacetato

Dde: 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)etilo

TFA: Ácido trifluoroacético

TIPS: Triisopropilsilano

Cp*RuCl(PPh₃)₂: Cloro(pentametilciclopentadienil)bis(trifenilfosfina)rutenio(II)

Grubbs2: (1,3-Dimesitilimidazolidin-2-ilideno)(triciclohexilfosfina)bencilideno rutenio dicloruro

Aminoácidos y bloques de construcción.

- Na-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1-(ter-butoxicarbonil)-L-triptófano (W)

- (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-treonina (T)
- (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-isoleucina (I)
- N-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-S-tritil-L-cisteína (C)
- ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(tritolamino)propanoico (N)
- 5 • Na-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-Np-(ter-butoxicarbonil)-L-histidina (H)
- ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-((3-metilpentan-3-il)oxi)-4-oxobutanoico (D)
- (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-prolina (P)
- N2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-N6-(1-(4,4-dimetil-2,6-
- 10 dioxociclohexilideno)etil)-L-lisina (K(Dde))
- N2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-N6-(1-(4,4-dimetil-2,6-
- dioxociclohexilideno)etil)-D-lisina (D-Lys(Dde))
- N2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-N6-(ter-butoxicarbonil)-D-lisina (D-
- Lys(Boc))
- 15 • ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(naftalen-2-il)propanoico (2NaI)
- ácido 2-(4,7,10-tris(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acético (DOTA(tBu)₃)
- ácido 2,2',2''-(10-(2-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-
- 20 tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triácético (DOTA-NHS)
- ácido (S)-4-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-6,6-dimetil-5-oxoheptanoico (gE)
- ácido 3-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoico (Boc-betaAla)
- ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)pent-4-enoico (AlilG)
- 25 • ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-azidopropanoico (DapN₃)
- ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)pent-4-inoico (Pra)

Ejemplo 1. Preparación de construcción de direccionamiento.

Una construcción de direccionamiento se prepara combinando un resto de
 30 direccionamiento con una carga. El resto de direccionamiento incorpora secuencias
 peptídicas específicas para un antígeno de célula cancerosa seleccionado de DLL3. La
 carga incluye un agente radiactivo que incluye un radioisótopo. El resto de direccionamiento
 y la carga se combinan mediante un enlazador.

En algunas formas de realización, los quelantes DOTA pueden unirse a los restos de
 35 direccionamiento de péptidos cíclicos según el siguiente método general.

Síntesis general de péptidos para SEQ ID NO: 3-89 (escala de 0,1 mmol):

Los péptidos se sintetizaron utilizando el sintetizador de péptidos de microondas
 CEM Liberty Blue. Se utilizaron la química estándar de Fmoc y los acoplamientos con resina
 de amida ProTide Rink (0,19 g/mmol).

40 Paso 1. Desprotección: Se añadió piperidina al 20 % en DMF (3 mL, 75 equiv.) a la
 resina, y la mezcla se calentó hasta 90°C durante 1 minuto. A continuación, la resina se
 lavó con 4 mL de DMF 4 veces.

Paso 2. Doble acoplamiento: Se añadieron al recipiente de reacción de microondas el aminoácido protegido con Fmoc (5 equiv.) en DMF (0,2 M), DIC (10 equiv.) en DMF (1 M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1 M). (El aminoácido también se denomina aquí "AA"). A continuación, se calentó el recipiente de reacción del microondas a 90°C durante 4 minutos y luego se drenó. Al recipiente de reacción se le añadieron aminoácido protegido con Fmoc (5 equiv.) en DMF (0,2 M), DIC (10 equiv.) en DMF (1 M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1 M). A continuación, el recipiente de reacción del microondas se calentó a 90°C durante 4 minutos y luego se drenó.

Paso 3. Se repitieron los pasos 1 y 2 para los aminoácidos restantes, de acuerdo con la Tabla 4 (Acoplamientos Nros. 2–12).

Paso 4. Acoplamiento simple DOTA (Acoplamiento Nro. 13): Se utilizó el protocolo de desprotección normal (Paso 1) para eliminar el grupo Fmoc del AA Nro. 12. Se añadieron al recipiente de reacción del microondas ácido 2–(4,7,10–tris(2–(ter–butoxi)–2–oxoetil)–1,4,7,10–tetraazaciclododecan–1–il)acético (5 equiv.) en DMF (0,2 M), DIC (10 equiv.) en DMF (1 M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1 M). A continuación, se calentó el recipiente de reacción del microondas a 50°C durante 10 minutos y luego se drenó.

Paso 5. Bloqueo (Acoplamiento Nro. 14; si no hay quelante DOTA adherido): Se utilizó el protocolo de desprotección normal (Paso 1) para eliminar el grupo Fmoc en el AA Nro. 12. Después de los cuatro lavados con DMF, se añadieron 2,5 mL de Ac₂O al 10 % en DMF al recipiente de reacción del microondas, y se calentó a 65°C durante 2 minutos. La resina se lavó cuatro veces con 4 mL de DMF.

Tabla 4.		
Acoplamiento Nro.	Materiales	Reactivos de acoplamiento
1	Fmoc–AA No. 1 (5 equiv.)	DIC (10 equiv.) y OxymaPure (5 equiv.)
2	Fmoc–AA No. 2 (5 equiv.)	DIC (10 equiv.) y OxymaPure (5 equiv.)
3	Fmoc–AA No. 3 (5 equiv.)	DIC (10 equiv.) y OxymaPure (5 equiv.)
4	Fmoc–AA No. 4 (5 equiv.)	DIC (10 equiv.) y OxymaPure (5 equiv.)
5	Fmoc–AA No. 5 (5 equiv.)	DIC (10 equiv.) y OxymaPure (5 equiv.)
6	Fmoc–AA No. 6 (5 equiv.)	DIC (10 equiv.) y OxymaPure (5 equiv.)
7	Fmoc–AA No. 7 (5 equiv.)	DIC (10 equiv.) y OxymaPure (5 equiv.)
8	Fmoc–AA No. 8 (5 equiv.)	DIC (10 equiv.) y OxymaPure (5 equiv.)

9	Fmoc-AA No. 9 (5 equiv.)	DIC (10 equiv.) y OxymaPure (5 equiv.)
10	Fmoc-AA No. 10 (5 equiv.)	DIC (10 equiv.) y OxymaPure (5 equiv.)
11	Fmoc-AA No. 11 (5 equiv.)	DIC (10 equiv.) y OxymaPure (5 equiv.)
12	Fmoc-AA No. 12 (5 equiv.)	DIC (10 equiv.) y OxymaPure (5 equiv.)
13	ácido 2-(4,7,10-tris(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acético (5,00 equiv.)	DIC (10 equiv.) y OxymaPure (5 equiv.)
14	10 % Ac2O en DMF	N/A

Escisión de péptido, ciclado y purificación:

Utilizando el sistema de escisión de péptidos CEM Razor, la resina peptídica se transfirió a un tubo de escisión fritado, y se añadieron 8 mL de solución de escisión (TFA/EDT/H₂O/TIS, 94/2,5/2,5/1, v/v/v/v) a cada tubo. La resina peptídica en la solución de escisión se calentó hasta 40°C durante 40 minutos.

Cada tubo se filtró, y el filtrado se recolectó en tubos de centrifuga.

A continuación, el péptido se precipitó con éter frío (45 mL). Los péptidos precipitados se colocaron en una centrifuga y se dejaron centrifugar durante por lo menos 10 minutos. El éter se decantó luego de cada tubo, para dejar el péptido en el fondo. Este proceso de precipitación con éter se repitió.

A continuación, el péptido se disolvió en 15 mL de MeCN/H₂O (1/1, v/v), y se añadió gota a gota 0,1 M de I₂ en MeOH hasta que persistió el color amarillo. La mezcla se agitó a 20°C durante 10 minutos. La reacción se extinguió añadiendo Na₂S₂O₃ 0,1 M gota a gota hasta que desapareció el color amarillo. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El péptido crudo ciclado se disolvió luego en 2 mL de DMSO para su purificación.

El péptido crudo en DMSO se purificó directamente mediante HPLC preparativa (condición ácida, TFA), seguida de liofilización para obtener el producto.

Condiciones de purificación:

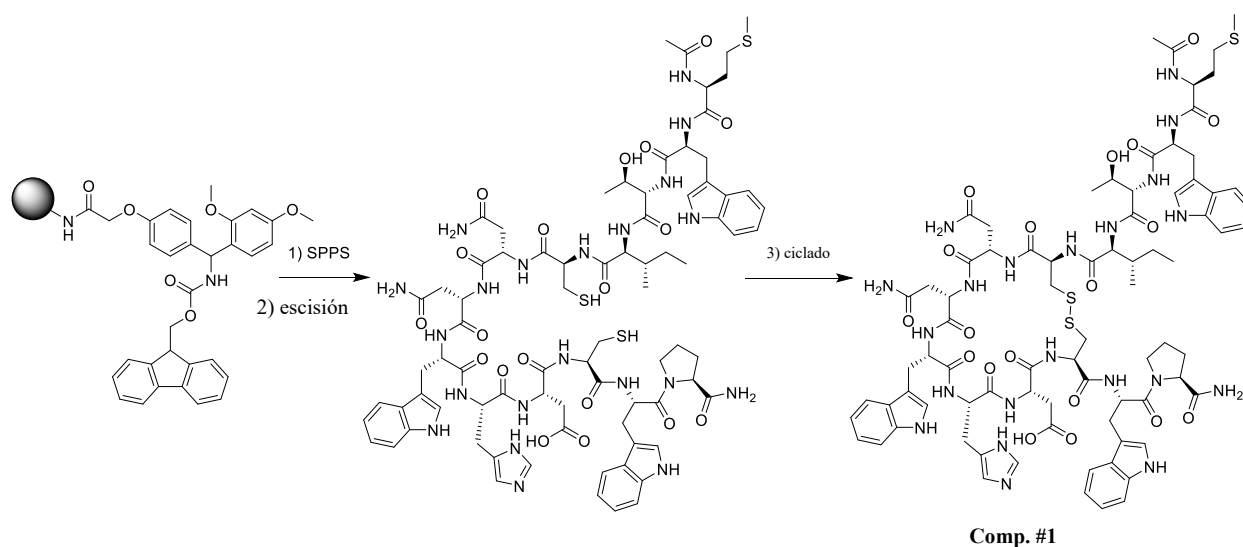
Condición de purificación	
Condición de disolución	Disolución en DMSO
Instrumento	Waters
Fase móvil	A: H ₂ O (0,1 % TFA)
	B: CH ₃ CN (0,1 % TFA)

Gradiente	Gradiente variable – Determinado por QC crudo
Columna	Columna prep. XBridge BEH C18 OBD Prep Column, 130Å, 5 µm, 19 mm X 100 mm
Caudal	24 mL/min.
Longitud de onda	220/254 nm
Temp. horno	Temperatura ambiente

Ejemplo 2. Protocolos de síntesis.

Procedimiento de síntesis A.

Ejemplo: Comp. Nro. 1



Comp. #1

Síntesis de péptido en fase sólida:

El péptido se sintetizó mediante la síntesis estándar de péptidos en fase sólida (SPPS) utilizando la química Fmoc/t-Bu. El ensamblaje se realizó en una resina de amida ProTide Rink (escala 0,1 mmol, 0,19 g/mmol) en el sintetizador de péptidos de microondas CEM Liberty Blue.

La desprotección de Fmoc se realizó añadiendo piperidina al 20 % (v/v) en DMF (3 mL) a la resina, y la mezcla se calentó hasta 90°C durante 1 minuto. A continuación, la resina se lavó con DMF cuatro veces.

Acoplamiento de amida: Se añadieron al recipiente de reacción del microondas el aminoácido protegido con Fmoc (5 equiv.), DIC (10 equiv.) en DMF (1 M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1 M). A continuación, el recipiente de reacción de microondas se calentó hasta 90°C durante 4 minutos y luego se drenó. Para los acoplamientos dobles, este proceso se repitió dos veces.

Se realizaron ciclos de desprotección de Fmoc y dobles acoplamientos para todas las posiciones.

La acetilación N-terminal se realizó durante 2 minutos a 65°C bajo irradiación de microondas con 2,5 mL de una solución de Ac₂O en DMF al 10 % v/v. La resina se lavó luego cuatro veces con 4 mL de DMF.

Al finalizar el ensamblaje, la resina se lavó con DMF y DCM.

5 **Escisión de péptido, ciclado y purificación:**

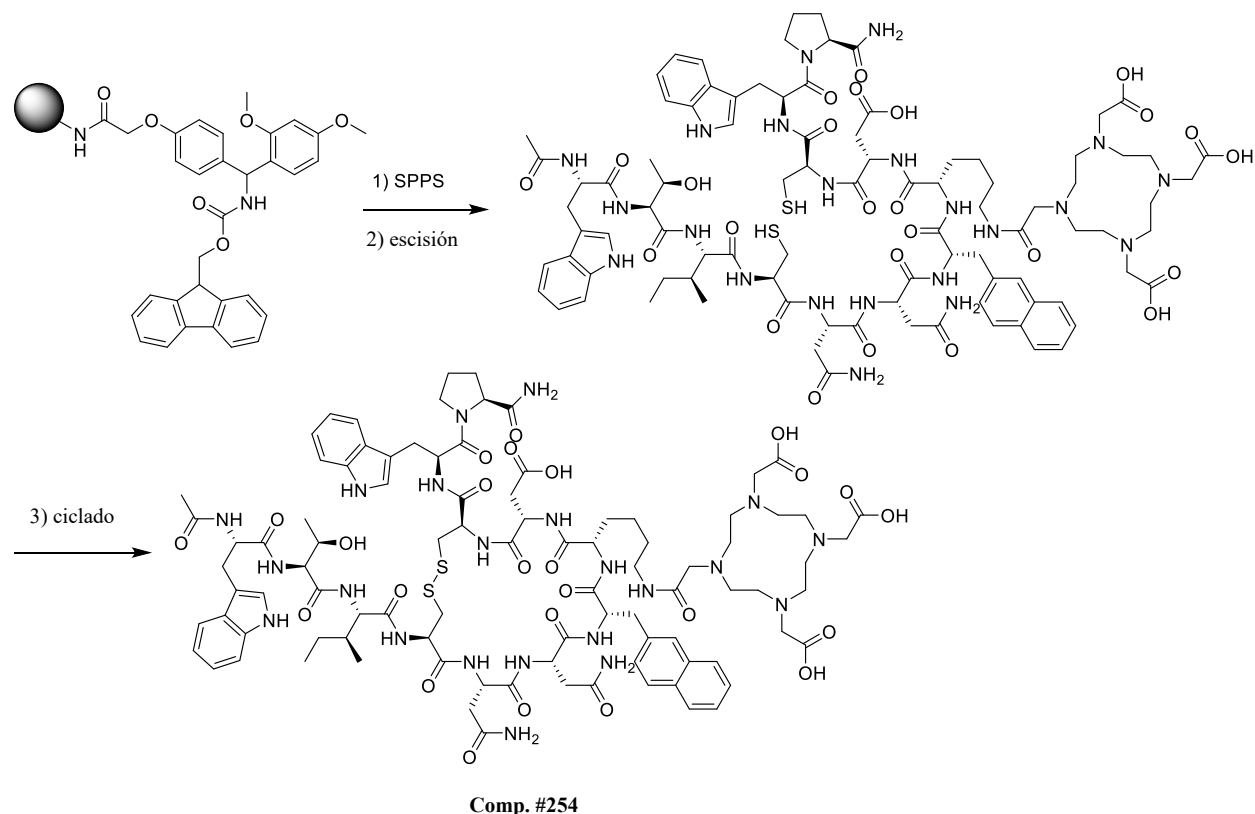
El péptido se escindió de la resina utilizando 8 mL de solución de escisión (TFA/DODT/H₂O/TIS, 92,5/2,5/2,5/2,5, v/v/v/v) durante 30 minutos a 40°C utilizando el sistema de escisión de péptidos CEM Razor. La resina luego se filtró, y el péptido se precipitó con éter frío (45 mL). Los péptidos precipitados se colocaron luego en una
10 centrífuga y se dejaron centrifugar durante por lo menos 5 minutos. El éter se decantó, para dejar el péptido en el fondo del tubo de centrífuga. Este proceso de precipitación con éter luego se repitió.

El péptido entonces se disolvió en 15 mL de MeCN/H₂O (1/1, v/v), y se añadió gota a gota 0,1 M de I₂ en MeOH hasta que persistió el color amarillo. La mezcla se agitó a 20°C
15 durante 10 minutos. La reacción se extinguió añadiendo gota a gota 0,1 M de Na₂S₂O₃ hasta que desapareció el color amarillo. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El péptido ciclado crudo se disolvió en 2 mL de DMSO para su purificación.

El péptido crudo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna Waters XBridge C18 (100 x 19 mm, 5 µm OBD). Fase móvil A: H₂O + 0,1 % de TFA, fase
20 móvil B: ACN + 0,1 % de TFA. Se utilizó el siguiente gradiente de eluyente B: 20 % B de 0–0,5 min; 20–40 % B de 0,5–14 min; 40–95 % B de 14–15 min; sostenido a 95 % B de 15–17 min; 20 % B de 17–18 minutos. Temperatura de columna: ambiente. Caudal: 24 mL/minuto. Las fracciones recolectadas se liofilizaron para obtener el producto deseado.

Procedimiento E.

Ejemplo: Comp. Nro. 254.



Síntesis de péptido en fase sólida.

5 El péptido se sintetizó mediante la síntesis estándar de péptidos en fase sólida (SPPS) utilizando la química Fmoc/t-Bu. El ensamblaje se realizó en una resina de amida ProTide Rink (escala 0,1 mmol, 0,19 g/mmol) en el sintetizador de péptidos de microondas CEM Liberty Blue. La desprotección de Fmoc se realizó añadiendo piperidina al 20 % (v/v) en DMF (3 mL) a la resina, y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 minuto. A continuación,
10 la resina se lavó con DMF cuatro veces.

Acoplamiento de amida: Se añadieron al recipiente de reacción del microondas el aminoácido protegido con Fmoc (5 equiv.), DIC (10 equiv.) en DMF (1 M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1 M). A continuación, el recipiente de reacción del microondas se calentó a 90°C durante 4 minutos y se drenó. Para los acoplamientos dobles, este proceso se repitió
15 dos veces.

Se realizaron ciclos de desprotección de Fmoc y dobles acoplamientos para todas las posiciones excepto DOTA(tBu)₃.

La acetilación N-terminal se realizó durante 2 minutos a 65°C bajo irradiación de microondas con 2,5 mL de una solución al 10 % v/v de Ac₂O en DMF. A continuación, la
20 resina se lavó cuatro veces con 4 mL de DMF.

Desprotección ortogonal para eliminar Dde de L-Lys: Al finalizar el ensamblaje, se añadieron al recipiente de reacción del microondas 4 mL de una solución de monohidrato de hidrazina al 2 % en DMF, que se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la resina se lavó seis veces con 4 mL de DMF.

5 DOTA se incorporó utilizando las condiciones de triple acoplamiento: Se añadieron al recipiente de reacción del microondas DOTA(tBu)₃ (5 equiv.), DIC (10 equiv.) en DMF (1 M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1 M). Este proceso se repitió tres veces.

Al finalizar el ensamblaje, la resina se lavó con DMF y DCM.

Escisión de péptido, ciclado y purificación:

10 El péptido se escindió de la resina utilizando 8 mL de solución de escisión (TFA/DODT/H₂O/TIS, 92,5/2,5/2,5/2,5, v/v/v/v) durante 30 minutos a 40°C con el sistema de escisión de péptidos CEM Razor. A continuación, se filtró la resina, y se precipitó el péptido con éter frío (45 mL). Los péptidos precipitados se colocaron en una centrífuga y se dejaron centrifugar durante por lo menos 5 minutos. Se decantó el éter, para dejar el péptido en el
15 fondo del tubo de centrífuga. Este proceso de precipitación con éter luego se repitió.

El péptido se disolvió luego en 15 mL de MeCN/H₂O (1/1, v/v), y se añadió gota a gota 0,1 M de I₂ en MeOH hasta que persistió el color amarillo. La mezcla se agitó a 20°C durante 10 minutos. La reacción se extinguió añadiendo gota a gota Na₂S₂O₃ 0,1 M hasta que desapareció el color amarillo. A continuación, la solución de reacción se concentró a
20 presión reducida. El péptido crudo ciclado se disolvió en 2 mL de DMSO para su purificación.

El péptido crudo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna Waters XBridge C18 (100 x 19 mm, 5 µm OBD). Fase móvil A: H₂O + 0,1 % TFA, fase móvil B: ACN + 0,1 % TFA. Se utilizó el siguiente gradiente de eluyente B: 20 % B de 0–0,5 min; 20–40 % B de 0,5–14 min; 40–95 % B de 14–15 min; sostenido a 95 % B de 15–17 min; 20 % B de 17–18 minutos. Temperatura de la columna: ambiente. Caudal: 24 mL/min. Las fracciones recolectadas se liofilizaron para obtener el producto deseado.

Procedimiento general H.

Paso A.

30 El péptido se sintetizó mediante la síntesis estándar de péptidos en fase sólida (SPPS) utilizando la química Fmoc/t-Bu. El ensamblaje se realizó en una resina de amida Rink MBHA (100 µmol, malla 100–200; carga de 0,42 mmol/g) en el sintetizador de péptidos de microondas CEM Liberty Blue (CEM Inc.). Durante el ensamblaje del péptido en fase sólida, los grupos protectores de la cadena lateral fueron: ter-butilo, para T; tritilo, para C y
35 N; Boc para W y 3-(4-piperidinil)-Ala; Mpe para D, Dde para Lys.

Todos los aminoácidos se disolvieron en una concentración de 0,2 M en DMF. Las reacciones de acilación se llevaron a cabo durante 2 minutos a 90°C bajo irradiación de microondas con un exceso de 4 veces de aminoácidos activados sobre los grupos amino libres de resina. Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de una solución 1 M de DIC en DMF y una solución 1 M de Oxima en DMF.

Se realizaron reacciones de doble acilación para T², N⁶ y W¹¹.

La acetilación N-terminal se realizó durante 2 minutos a 65°C bajo irradiación de microondas con una solución al 10 % v/v de Ac₂O en DMF.

Al finalizar el ensamblaje, se percoló sobre la resina una solución al 3 % de monohidrato de hidrazina en DMF (50 mL) durante 15 minutos para eliminar selectivamente el grupo protector Dde de la Lys.

La derivación de la cadena lateral de la lisina se realizó utilizando los aminoácidos protegidos con Fmoc correspondientes y DOTA(tBu)₃. La acilación se realizó utilizando una solución equimolar de ácido, DIC y HOBt (3 Eq, 1:1:1) en NMP a temperatura ambiente, y la acilación completa se monitorizó mediante la prueba de ninhidrina. La desprotección de Fmoc se realizó utilizando una solución al 20 % de piperidina en DMF, a temperatura ambiente (2 x 5 min).

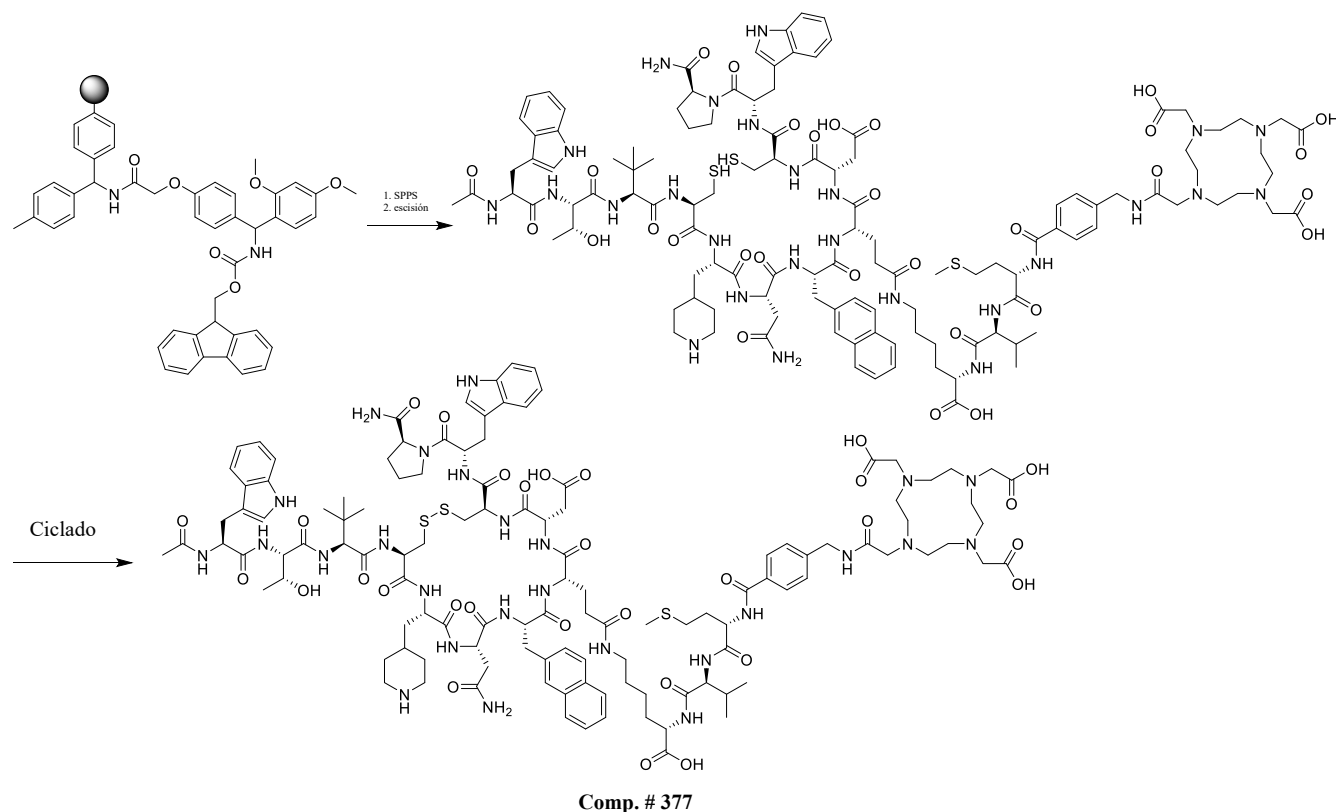
Al finalizar el ensamblaje, la resina se lavó con DMF, DCM y Et₂O. El péptido se escindió del soporte sólido utilizando 20 mL de solución de TFA (v/v: 87,5 % TFA, 5 % H₂O, 2,5 % TIPS, 5 % fenol) durante aproximadamente 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, la resina se filtró, se concentró a alrededor de 4 mL y se precipitó en MTBE frío (40 mL). Luego de la centrifugación, los pellets de péptido se lavaron con Et₂O frío fresco para eliminar los depuradores orgánicos. El proceso se repitió dos veces. Los pellets finales se secaron, se resuspendieron en H₂O y ACN 1:1 y se agitaron durante la noche. A continuación, se liofilizaron para obtener el péptido lineal crudo.

Paso B.

El péptido lineal crudo del Paso A se disolvió en H₂O/ACN (1 mg/mL). Se añadió yodo (solución saturada en AcOH) hasta que persistió el color amarillo. Se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se extinguió con ácido ascórbico y se liofilizó. El péptido crudo se purificó mediante HPLC de fase reversa utilizando una columna preparativa Waters XBridge C18 (250 x 50 mm, 130 Å, 5 µm). Fase móvil A: H₂O + 0,1 % de TFA; fase móvil B: ACN + 0,1 % de TFA. Se utilizó el siguiente gradiente de eluyente B: 20 % B a 20 % B en 5 minutos, a 35 % B en 25 minutos; caudal: 80 mL/min, longitud de onda 214 nm. Las fracciones recolectadas se liofilizaron para obtener el producto deseado.

Procedimiento J.

Ejemplo: Comp. Nro. 377



Síntesis de péptido en fase sólida (SPPS).

5 El péptido representativo se sintetizó manualmente utilizando la química estándar de Fmoc a una escala de 0,2 mmol.

Para la síntesis, se utilizó resina Rink de Amida Metilamina (0,15 mmol, 0,40 g, 0,37 mmol/g). La resina se dejó reposar en DMF (5 mL) durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se drenó el sobrenadante, y la resina se lavó con DMF
10 (3 x 3 mL, 30 segundos cada vez)

La desprotección de Fmoc se realizó añadiendo piperidina al 20 % (v/v) en DMF (10 mL) a la resina durante 15 minutos, seguido de un lavado con DMF (5 x 10 mL, 30 segundos cada vez)

El acoplamiento de la amida se realizó con aminoácido protegido con
15 Fmoc/HATU/DIPEA (3, 2,85 y 6 equiv., respectivamente) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Después de completar la reacción, se drenó el sobrenadante, y la resina se lavó con DMF (5 x 10 mL, 30 segundos cada vez). La finalización del acoplamiento se controló mediante la prueba de ninhidrina.

Se repitieron los ciclos de desprotección de Fmoc y acoplamiento de amida con los
20 monómeros deseados hasta la formación del péptido lineal completo. Durante el ensamblaje

del péptido en fase sólida, los grupos protectores de la cadena lateral fueron: ter-butilo para T y D; tritilo para C y N; Boc para W y 3-(4-piperidinil)-Ala; alilo para Glu.

La acetilación N-terminal se realizó en la posición Trp¹² durante 30 minutos a temperatura ambiente con 10 mL de solución de Ac₂O/NMM/DMF (10/5/85, v/v/v). A

5 continuación, la resina se lavó con 4 mL de DMF cuatro veces.

Desprotección ortogonal para eliminar el alilo de Glu: Después de la acetilación N-terminal, se añadieron al recipiente de reacción PhSiH₃ (10 equiv.) y Pd(PPh₃)₃ (0,1 equiv.) en DCM, que se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la resina se lavó con 4 mL de DMF 6 veces.

10 Instalación del enlazador escindible y DOTA: Luego de la desalilación de Glu, la resina se trató con Fmoc-Lys-O^tBu (sal de HCl)/HATU/DIPEA (3, 2,85 y 6 equiv., respectivamente) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, se drenó el sobrenadante, y se lavó la resina con DMF (5 x 10 mL, 30 segundos cada vez). Este paso de acoplamiento de amida se repitió tres
15 veces. La finalización del acoplamiento se monitorizó mediante la prueba de ninhidrina. A continuación, se instalaron Val, Met, AmBz (ácido 4-(aminometil)benzoico) y DOTA(tBu)₃ en las condiciones de acoplamiento simple descriptas anteriormente.

Escisión del péptido y ciclizado.

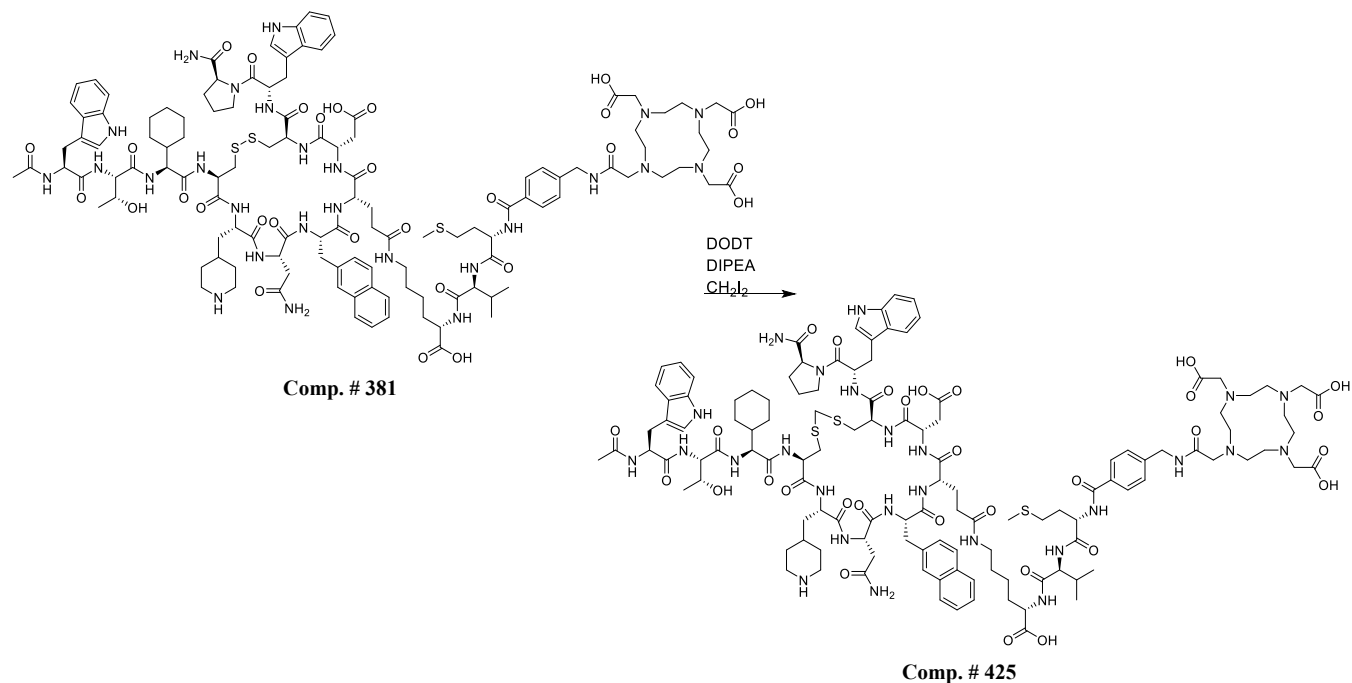
El péptido lineal unido a la resina se desprotegió y se escindió de la resina mediante
20 tratamiento con (TFA/3-MPA/TIS/H₂O, 90/5/2,5/2,5, v/v/v, 20 mL en total, donde 3-MPA es ácido 3-mercaptopropiónico) a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de la filtración de la resina, el péptido lineal crudo se precipitó de la solución de escisión utilizando éter isopropílico helado (80 mL) y se recogió mediante centrifugación (3000 rpm, 2 min). El péptido crudo se lavó con éter isopropílico helado (2 x 80 mL), y el residuo se secó al vacío
25 a temperatura ambiente durante 2 horas. El crudo se disolvió en acetonitrilo/agua (1:2, v/v, 150 mL), y se añadió gota a gota yodo en MeOH (0,1 M) a temperatura ambiente hasta que persistió el color amarillo. La mezcla se agitó durante 2 minutos más a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota tiosulfato de sodio en agua (0,1 M) hasta que desapareció el color amarillo. La mezcla de reacción se liofilizó para obtener el péptido crudo.

Purificación del Péptido.

El péptido crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch-Ultimate, 7 µm, XB-C18, 50 x 250 mm) utilizando el sistema AUNO LC-2000. Fase móvil: (A) TFA al 0,075 % en H₂O, y (B) acetonitrilo; caudal: 60 mL/min; longitud de onda UV: 220/254 nm; gradiente: 20-50 % durante 40 min; temperatura del horno: ambiente. Las fracciones con la masa
35 deseada (confirmada por LC/MS) se combinaron y se liofilizaron para obtener el producto deseado en sal de TFA.

La pureza de las fracciones se confirmó mediante UPLC. Columna: Acquity UPLC CSH C18, 1,7 μm , 110 Å, 150 x 2,1 mm. Fase móvil: (A) 0,1 % de TFA en agua, y (B) 0,075 % de TFA en acetonitrilo; caudal: 0,4 mL/min; longitud de onda UV: 220 nm.

Comp. Nro. 425.



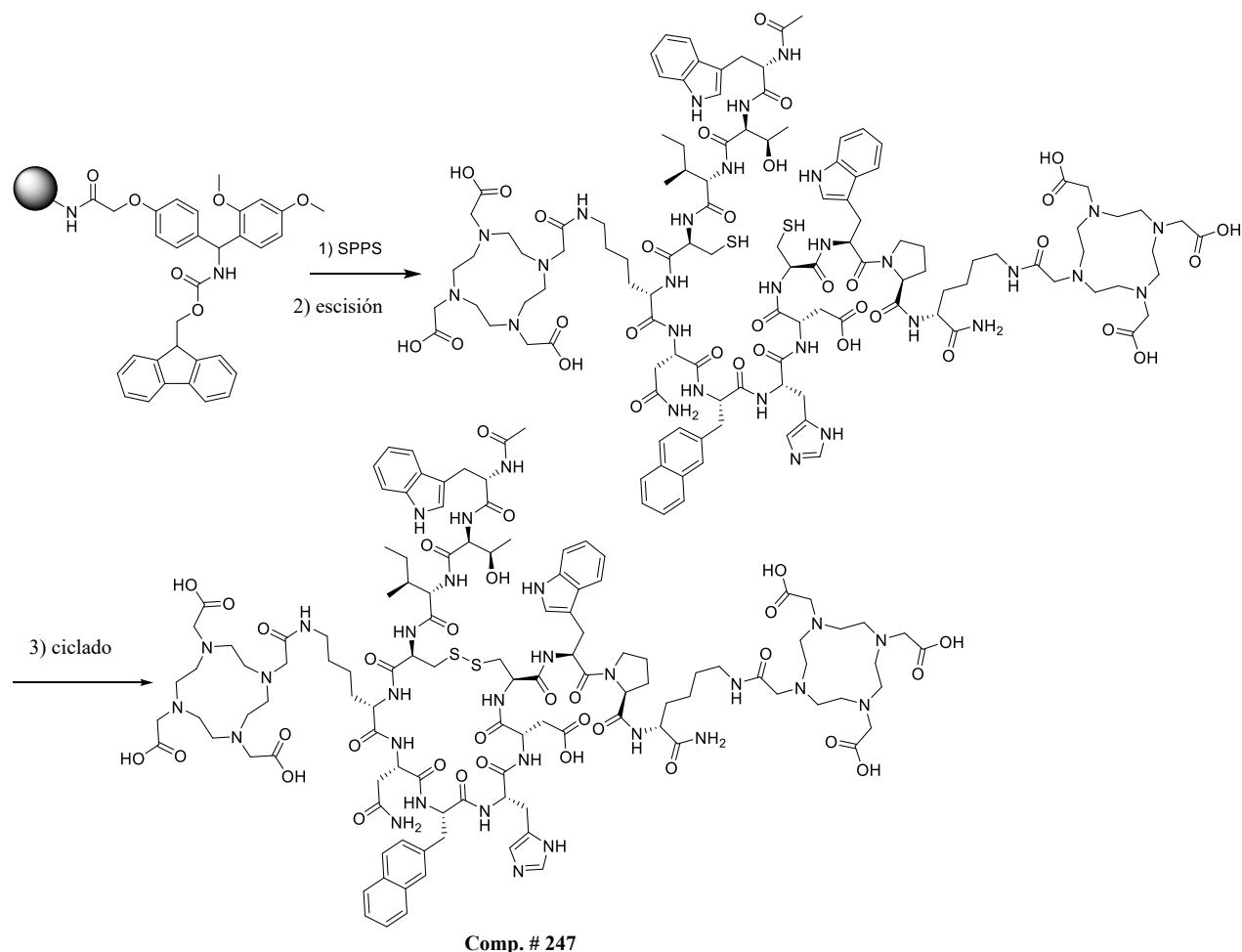
5

El **Comp. Nro. 381** (15 mg) se colocó en un vial de vidrio de 4 mL con una barra de agitación. Al vial de reacción, se añadió 1 mL de ACN/ H_2O (1:1 v/v). A la solución de reacción se añadió DODT (4,8 μL , 5 equiv.), seguido de DIPEA (5,1 μL , 5 equiv.) y, finalmente, CH_2I_2 (9,4 μL , 20 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se monitoreó mediante LCMS. Una vez completada la reacción, se extinguió con 50 μL de TFA. El solvente se eliminó por liofilización. El péptido crudo se purificó por HPLC preparativa utilizando una columna Waters XBridge C18 (100 x 19 mm, 5 μm OBD). Fase móvil A: H_2O + 0,1 % de TFA; fase móvil B: ACN + 0,1 % de TFA. Se utilizó el siguiente gradiente de eluyente B: 20 % B de 0–0,5 min; 20–40 % B de 0,5–14 min; 40–95 % B de 14–15 min; sostenido a 95 % B de 15–17 min; 20 % B de 17–18 minutos. Temperatura de la columna: ambiente. Caudal: 24 mL/min. Las fracciones recolectadas se liofilizaron para obtener el producto deseado.

15

Procedimiento K.

Ejemplo: Comp. Nro. 247.



Síntesis de péptido en fase sólida:

5 El péptido se sintetizó mediante la síntesis estándar de péptidos en fase sólida (SPPS) utilizando la química Fmoc/t-Bu. El ensamblaje se realizó en una resina de amida ProTide Rink (escala 0,1 mmol, 0,19 g/mmol) en el sintetizador de péptidos de microondas CEM Liberty Blue.

10 La desprotección de Fmoc se realizó añadiendo piperidina al 20 % (v/v) en DMF (3 mL) a la resina, y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 minuto. A continuación, la resina se lavó con DMF cuatro veces.

Acoplamiento de amida: Se añadieron al recipiente de reacción de microondas el aminoácido protegido con Fmoc (5 equiv.), DIC (10 equiv.) en DMF (1 M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1 M). A continuación, el recipiente de reacción de microondas se calentó a 15 90°C durante 4 minutos y se drenó. Para los acoplamientos dobles, este proceso se repitió dos veces.

Se realizaron ciclos de desprotección de Fmoc y dobles acoplamientos para todas las posiciones excepto DOTA(tBu)₃.

La acetilación N-terminal se realizó durante 2 minutos a 65°C bajo irradiación de microondas con 2,5 mL de una solución al 10 % v/v de Ac₂O en DMF. A continuación, la resina se lavó cuatro veces con 4 mL de DMF.

Desprotección ortogonal para eliminar Dde de L-Lys y D-Lys: Al finalizar el
5 ensamblaje, se añadieron al recipiente de reacción de microondas 4 mL de una solución al 2 % de monohidrato de hidrazina en DMF, que se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la resina se lavó seis veces con 4 mL de DMF.

Se incorporó DOTA utilizando las condiciones de acoplamiento cuádruple: al
recipiente de reacción de microondas se le añadieron DOTA(tBu)₃ (5 equiv.), DIC (10
10 equiv.) en DMF (1 M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1 M). Este proceso se repitió cuatro veces.

Al finalizar el ensamblaje, la resina se lavó con DMF y DCM.

Escisión del péptido, ciclado y purificación:

El péptido se escindió de la resina utilizando 8 mL de solución de escisión
15 (TFA/DODT/H₂O/TIS, 92,5/2,5/2,5/2,5, v/v/v/v) durante 30 minutos a 40°C utilizando el sistema de escisión de péptidos CEM Razor. A continuación, se filtró la resina, y el péptido se precipitó con éter frío (45 mL). Los péptidos precipitados se colocaron en una centrífuga y se dejaron centrifugar durante por lo menos 5 minutos. El éter se decantó, para dejar el péptido en el fondo del tubo de centrífuga. Este proceso de precipitación con éter se repitió.

20 El péptido se disolvió luego en 15 mL de MeCN/H₂O (1/1, v/v), y se añadió gota a gota 0,1 M de I₂ en MeOH hasta que persistió el color amarillo. La mezcla se agitó a 20°C durante 10 minutos. La reacción se extinguió añadiendo gota a gota 0,1 M de Na₂S₂O₃ hasta que desapareció el color amarillo. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El péptido crudo ciclado se disolvió luego en 2 mL de DMSO para su purificación.

25 El péptido crudo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna Waters XBridge C18 (100 x 19 mm, 5 µm OBD). Fase móvil A: H₂O + 0,1 % de TFA, fase móvil B: ACN + 0,1 % de TFA. Se utilizó el siguiente gradiente de eluyente B: 20 % B de 0–0,5 min; 20–40 % B de 0,5–14 min; 40–95 % B de 14–15 min; sostenido a 95 % B de 15–17 min; 20 % B de 17–18 minutos. Temperatura de la columna: ambiente. Caudal: 24 mL/min.

30 Las fracciones recolectadas se liofilizaron para obtener el producto deseado.

Procedimiento L.

Paso A.

35 El péptido se sintetizó mediante síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS) estándar utilizando la química Fmoc/t-Bu. El ensamblaje se realizó en una resina de amida Rink–MBHA (250 µmol, malla 100–200; carga de 0,42 mmol/g) en el sintetizador de péptidos de

microondas Cem Liberty Blue (CEM Inc.). Durante el ensamblaje del péptido en fase sólida, los grupos protectores de la cadena lateral fueron: ter-butilo para T; tritilo para C y N; Boc para W y H; Mpe para D.

5 Todos los aminoácidos se disolvieron en una concentración de 0,2 M en DMF. Las reacciones de acilación se llevaron a cabo durante 2 minutos a 90°C bajo irradiación de microondas con un exceso de 4 veces de aminoácidos activados sobre los grupos amino libres de la resina. Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de una solución 1 M de DIC en DMF y una solución de Oxyma 1 M en DMF.

Se realizaron reacciones de doble acilación para T², H⁸ y W¹¹.

10 La acetilación N-terminal se llevó a cabo durante 2 minutos a 65°C bajo irradiación de microondas con una solución al 10 % v/v de Ac₂O en DMF.

Al finalizar el ensamblaje, la resina se lavó con DMF, DCM y Et₂O. El péptido se escindió del soporte sólido utilizando 20 mL de solución de TFA (v/v: 87,5 % TFA, 5 % H₂O, 2,5 % TIPS, 5 % fenol) durante aproximadamente 4 horas a temperatura ambiente. A
15 continuación, la resina se filtró, se concentró a alrededor de 5 mL y se precipitó en MTBE frío (45 mL). Luego de la centrifugación, los pellets de péptidos se lavaron con Et₂O frío fresco para eliminar los depuradores orgánicos. El proceso se repitió dos veces. Los pellets finales se secaron, se resuspendieron en H₂O y ACN 1:1 y se agitaron durante la noche. A continuación, se liofilizaron para obtener el péptido lineal crudo.

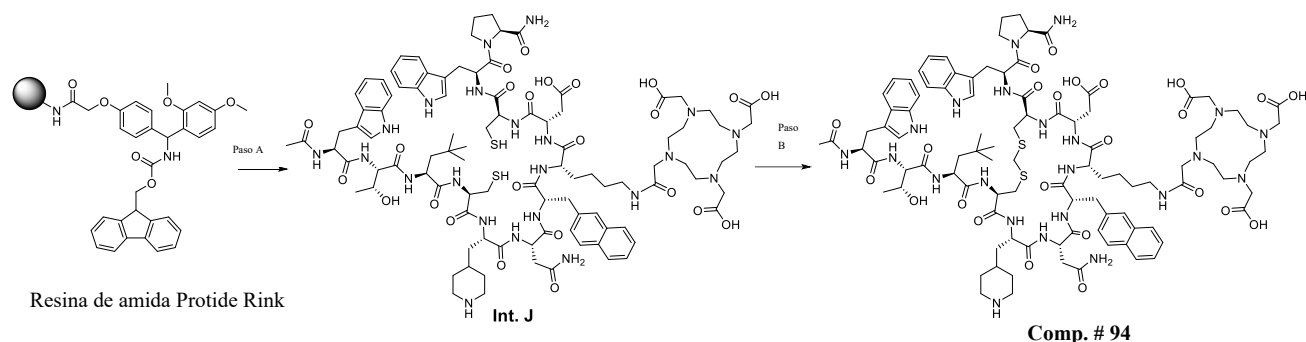
20 *Paso B.*

El péptido lineal crudo del Paso A se disolvió en H₂O/ACN (1 mg/mL). Se añadió TCEP HCl (3 Eq), seguido de diyodometano (50 equiv.) y DIPEA (0,5 % v/v), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La reacción se completó después de 3 horas (monitoreada mediante UPLC-MS). Se extinguió con TFA y se liofilizó.

25 El péptido crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa en dos ejecuciones utilizando una columna preparativa Waters XBridge C18 (150 x 50 mm, 130 Å, 5 µm). Fase móvil A: H₂O + 0,1 % TFA, fase móvil B: ACN + 0,1 % TFA. Se utilizó el siguiente gradiente de eluyente B: 20 % B a 20 % B en 5 min, a 35 % B en 25 min, caudal 80 mL/min, longitud de onda 214 nm. Las fracciones recolectadas se liofilizaron para obtener el péptido deseado
30 como sal de TFA.

Procedimiento M.

Ejemplo: Comp. Nro. 94



Paso A. Síntesis de Compuesto Int. J

5 El péptido se sintetizó mediante la síntesis estándar de péptidos en fase sólida (SPPS) utilizando la química Fmoc/t-Bu. El ensamblaje se realizó en una resina de amida ProTide Rink (escala 0,1 mmol, 0,19 g/mmol) en el sintetizador de péptidos de microondas CEM Liberty Blue.

10 La desprotección de Fmoc se realizó añadiendo piperidina al 20 % (v/v) en DMF (3 mL) a la resina, y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 minuto. A continuación, la resina se lavó con DMF cuatro veces.

Acoplamiento de amida: Se añadieron al recipiente de reacción del microondas el aminoácido protegido con Fmoc (5 equiv.), DIC (10 equiv.) en DMF (1 M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1 M). A continuación, el recipiente de reacción del microondas se calentó a 15 90°C durante 4 minutos y se drenó. Para los acoplamientos dobles, este proceso se repitió dos veces.

Se realizaron ciclos de desprotección de Fmoc y dobles acoplamientos para todas las posiciones excepto DOTA(tBu)₃.

20 La acetilación N-terminal se realizó durante 2 minutos a 65°C bajo irradiación de microondas con 2,5 mL de una solución al 10 % v/v de Ac₂O en DMF. A continuación, la resina se lavó cuatro veces con 4 mL de DMF.

Desprotección ortogonal para eliminar Dde de D-Lys: Al finalizar el ensamblaje, se añadieron al recipiente de reacción del microondas 4 mL de una solución de monohidrato de hidrazina al 2 % en DMF, que se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos. A 25 continuación, la resina se lavó seis veces con 4 mL de DMF.

DOTA se incorporó utilizando las condiciones de triple acoplamiento: Se añadieron al recipiente de reacción de microondas DOTA(tBu)₃ (5 equiv.), DIC (10 equiv.) en DMF (1 M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1 M). Este proceso se repitió tres veces.

Al finalizar el ensamblaje, la resina se lavó con DMF y DCM.

30 El péptido se escindió de la resina utilizando 8 mL de solución de escisión (TFA/DODT/H₂O/TIS, 92,5/2,5/2,5/2,5, v/v/v/v) durante 30 minutos a 40°C con el sistema de

escisión de péptidos CEM Razor. A continuación, se filtró la resina, y se precipitó el péptido con éter frío (45 mL). Los péptidos precipitados se colocaron en una centrifuga y se dejaron centrifugar durante por lo menos 5 minutos. Se decantó el éter, para dejar el péptido en el fondo del tubo de centrifuga. Este proceso de precipitación con éter se repitió. El péptido se disolvió en 10 mL de MeCN/H₂O (1/1, v/v) y se liofilizó hasta sequedad para obtener el intermediario **Int. J.**

Paso B: Síntesis del Comp. Nro. 94.

El Int. J resultante se disolvió en 25 mL de ACN/H₂O (1:1). Se añadió DODT (2 equiv., 32 µL) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de DIPEA (250 µL–400 µL) para alcanzar un pH de 8–10 en la solución de reacción. Finalmente, se añadió diyodometano (20 equiv., 150 µL) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitorizó mediante HPLC y, una vez completada, la reacción se extinguió con 100 µL de TFA. El solvente de reacción se eliminó mediante liofilización, y la muestra se purificó mediante HPLC.

El péptido crudo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna preparativa Waters XSelect Peptide CSH C18 (1,9 cm de diámetro interior × 25 cm [5 µm/130 Å]). Fase móvil A: 20 mM de NH₄HCO₃ en agua; fase móvil B: ACN. Gradiente: 20 % B de 0–1 min; 20–50 % B de 1–35 min.; 50–90 % B de 35–36 min; 90–95 % B de 36–36,5 min; 95 % B de 36,5–40 minutos; 95–20 % B de 40–41 minutos; 20 % B de 41–45 minutos. Temperatura de la columna: ambiente. Caudal: 24 mL/min. Las fracciones recolectadas se liofilizaron para obtener el producto deseado, **Comp. Nro. 94.**

Procedimiento M–2.

Comp. Nro. 153.

Síntesis de péptido en fase sólida (SPPS).

El péptido titulado se sintetizó manualmente utilizando la química estándar de Fmoc.

Para la síntesis, se utilizó resina Rink Amida Metilamina (0,50 mmol, 1,36 g, 0,37 mmol/g). La resina se dejó reposar en DMF (15 mL) durante 2 horas en nitrógeno a temperatura ambiente. Se drenó el sobrenadante, y la resina se lavó con DMF (3 x 10 mL, 30 segundos cada vez).

La desprotección de Fmoc se realizó añadiendo piperidina al 20 % (v/v) en DMF (30 mL) a la resina, seguido de un lavado con DMF (5 x 15 mL, 30 segundos cada vez).

El acoplamiento de la amida se realizó con aminoácido protegido con Fmoc/HATU/DIPEA (3, 2,85 y 6 equiv., respectivamente) a temperatura ambiente en nitrógeno durante 30 minutos. Luego de completar la reacción, se drenó el sobrenadante, y la resina se lavó con DMF (5 x 15 mL, 30 segundos cada vez). La finalización del acoplamiento se controló mediante la prueba de ninhidrina.

Se repitieron los ciclos de desprotección de Fmoc y acoplamiento de amida con los monómeros deseados hasta la formación del péptido lineal completo. Durante el ensamblaje del péptido en fase sólida, los grupos protectores de la cadena lateral fueron: ter-butilo para T y D; tritilo para C y N; Boc para W y 3-(4-piperidinil)-Ala; Dde para K.

5 Luego de la desprotección final de Fmoc, se realizó la acetilación N-terminal durante 30 minutos a temperatura ambiente con 20 mL de solución de Ac_2O /NMM/DMF (10/5/85, v/v/v). A continuación, la resina se lavó con DMF (5 x 15 mL, 30 segundos cada vez).

Al finalizar el ensamblaje, se percoló sobre la resina una solución de monohidrato de hidrazina al 3 % en DMF (50 mL) durante 15 minutos para eliminar selectivamente el grupo protector Dde de la lisina.

10 DOTA se incorporó manualmente utilizando una solución de DOTA(tBu)₃ (9 equiv.), DIC (18 equiv.) y HOAT (9 equiv.) en NMP a temperatura ambiente. La acilación completa se monitorizó mediante la prueba de ninhidrina.

Luego de completar el ensamblaje del péptido, la resina se lavó primero con DMF (5 x 20 mL, 30 s cada vez), y luego, con MeOH (3 x 20 mL, 30 s cada vez), a temperatura ambiente antes de secarla al vacío.

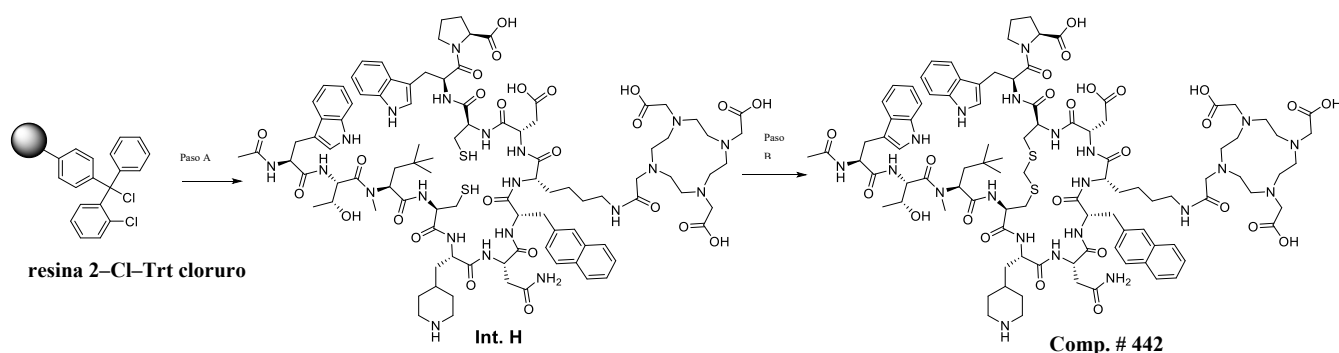
El péptido unido a la resina se desprotegió y se escindió de la resina mediante tratamiento con (TFA/3-MPA/TIS/H₂O, 90/5/2,5/2,5, v/v/v/v, 40 mL en total) a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la filtración de la resina, el péptido lineal crudo se precipitó de la solución de escisión utilizando éter isopropílico helado (200 mL) y se recogió por centrifugación (3000 rpm, 2 min). El péptido crudo se lavó con éter isopropílico helado (2 x 200 mL), y el residuo se secó al vacío a temperatura ambiente durante 2 horas para obtener el péptido lineal crudo. LCMS m/z: 1036,7 [M+2]⁺.

25 El péptido lineal crudo mencionado se disolvió luego en acetonitrilo y se diluyó con agua. Se añadió DODT (0,45 g, 5 equiv.), seguido de DIPEA para ajustar el pH de la solución a 8–9. A continuación, se añadió diyodometano (2,68 g, 20 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl (1 M) para extinguir la reacción. La mezcla se liofilizó para obtener el producto crudo.

El péptido crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch–Ultimate XB–C18, 7 µm, 50 x 250 mm) utilizando el sistema AUNO LC–2000. Fase móvil: (A) TFA al 0,075 % en H₂O y (B) acetonitrilo; caudal: 60 mL/min; longitud de onda UV: 220/254 nm; gradiente: 20–50 % durante 50 min; temperatura del horno: ambiente. Las fracciones con la masa deseada (confirmada por LC/MS) se combinaron y se liofilizaron para dar el producto deseado **Comp. Nro. 153**.

Procedimiento M–3.

Comp. Nro. 442.



Paso A. Síntesis de Compuesto *Int. H*

Preparación de la resina: A un recipiente con resina de cloruro de 2-Cl-Trt (CTC) (0,5 mmol, 0,5 g, 1,0 mmol/g) y Fmoc-Pro-OH (168 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), se añadió DCM con burbujeo de nitrógeno. Se añadió DIPEA (4 equiv.) gota a gota, y la mezcla de reacción se burbujeó durante 2 horas. Se añadió MeOH (0,5 mL) y se mezcló durante 30 minutos. Se drenó el sobrenadante. La resina resultante se lavó con DMF (3 x 10 mL, 30 segundos cada vez).

El péptido se sintetizó manualmente utilizando la química estándar de Fmoc.

La desprotección de Fmoc se realizó añadiendo piperidina al 20 % (v/v) en DMF (10 mL) a la resina, seguido de un lavado con DMF (5 x 10 mL, 30 segundos cada vez).

El acoplamiento de amida se realizó con aminoácido protegido con Fmoc/HATU/DIPEA (3, 2,85 y 6 equiv. respectivamente) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 minutos. Luego de completar la reacción, se drenó el sobrenadante, y la resina se lavó con DMF (5 x 10 mL, 30 segundos cada vez). Se aplicó un acoplamiento simple para todas las posiciones excepto para Thr, que requirió un acoplamiento cuádruple [Fmoc-Thr(tBu)-OH/HATU/DIPEA (9, 8,55 y 18 equiv. respectivamente), repetido cuatro veces]. La finalización del acoplamiento se monitoreó mediante la prueba de ninhidrina.

Se repitieron los ciclos de desprotección de Fmoc y acoplamiento de amida con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo. Durante el ensamblaje del péptido en fase sólida, los grupos protectores de la cadena lateral fueron: ter-butilo para T y D; tritilo para C y N; Boc para W y 3-(4-piperidinil)-Ala; Dde para K.

Luego de la desprotección final de Fmoc, se realizó una acetilación N-terminal durante 30 minutos a temperatura ambiente con 20 mL de solución de Ac₂O/MM/DMF (10/5/85, v/v/v). A continuación, la resina se lavó con DMF (5 x 10 mL, 30 segundos cada vez).

Al finalizar el ensamblaje, se percoló sobre la resina una solución de monohidrato de hidrazina al 3 % en DMF (50 mL) durante 15 minutos para eliminar selectivamente el grupo protector Dde de la lisina.

DOTA se incorporó manualmente utilizando una solución de DOTA(tBu)₃ (9 equiv.), DIC (18 equiv.) y HOAT (9 equiv.) en NMP a temperatura ambiente, y la acilación completa se monitorizó mediante la prueba de ninhidrina.

5 Luego de completar el ensamblaje del péptido, la resina se lavó primero con DMF (5 x 20 mL, 30 s cada vez) y luego con MeOH (3 x 20 mL, 30 s cada vez) a temperatura ambiente antes de secar al vacío.

10 El péptido unido a la resina se desprotegió y se escindió de la resina mediante tratamiento con (TFA/3-MPA/TIS/H₂O, 90/5/2,5/2,5, v/v/v/v, 40 mL en total) a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de la filtración de la resina, el péptido lineal crudo se precipitó de la solución de escisión utilizando éter isopropílico helado (200 mL) y se recogió por centrifugación (3000 rpm, 2 min). El péptido crudo se lavó con éter isopropílico helado (2 x 200 mL), y el residuo se secó al vacío a temperatura ambiente durante 2 horas para obtener el intermediario **Int. H**.

*Paso B: Síntesis del **Comp. Nro. 442**.*

15 El anterior intermediario **Int. H** se disolvió en acetonitrilo y se diluyó con agua. Se añadió DODT (0,45 g, 5 equiv.), seguido de la adición de DIPEA para ajustar la solución a pH 8–9. A continuación, se añadió diyodometano (2,68 g, 20 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 1 hora. Se añadió HCl (1 M) para apagar la reacción. La mezcla se liofilizó para obtener el producto bruto.

20 El péptido crudo se purificó mediante prep-HPLC (Welch-Ultimate XB-C18, 7 µm, 50 x 250 mm) utilizando el sistema AUNO LC-2000. Fase móvil: (A) 0,075 % TFA en H₂O y (B) acetonitrilo; caudal: 60 mL/min. Longitud de onda UV: 220/254 nm; gradiente: 20–50 % en 50 min.; temperatura del horno: ambiente. Las fracciones con la masa deseada (confirmada por LC/MS) se combinaron y liofilizaron para dar el producto deseado **Comp. Nro. 442**.

25 **Procedimiento general N.**

Los péptidos se sintetizaron utilizando el sintetizador de péptidos por microondas Liberty Blue de CEM. Se utilizaron acoplamientos y química Fmoc estándar con resina Wang (0,75 mmol/g).

30 La resina Wang se cargó manualmente con el siguiente protocolo. La resina Wang se transfirió a una jeringa fritada, y la resina se hinchó con DMF. A la jeringa fritada se añadieron 4 equiv. de aminoácido protegido con Fmoc, 4 equiv. de HOBt, 4 equiv. de DIC y 1 equiv. de DMAP en un total de 5 mL de DMF. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DMF (4 x 5 mL, 30 segundos cada uno) y DCM (4 x 5 mL, 30 segundos cada uno). A continuación, la resina se puso a secar al vacío.

35 **Paso 1. Desprotección:** Se añadió piperidina al 20 % en DMF (3 mL, 75 equiv.) a la resina, y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 minuto. A continuación, la resina se lavó con DMF (4 x 4 mL).

Paso 2. Acoplamiento doble: Al recipiente de reacción de microondas se añadieron aminoácido protegido con Fmoc (5 equiv.), DIC (10 equiv.) en DMF (1M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1M). A continuación, el recipiente de reacción de microondas se calentó a 90°C durante 4 minutos y se drenó. Al recipiente de reacción se añadieron aminoácido protegido con Fmoc (5 equiv.), DIC (10 equiv.) en DMF (1M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1M). A continuación, el recipiente de reacción de microondas se calentó a 90°C durante 4 minutos y se escurrió.

Paso 3. Los pasos 1 y 2 se repitieron para los aminoácidos restantes.

Paso 4. Bloqueo: Protocolo de desprotección normal utilizado (Paso 1) para eliminar el grupo Fmoc en el aminoácido final. Luego de los lavados con DMF (4 x 4 mL), se añadieron 2,5 mL de Ac₂O al 10 % en DMF al recipiente de reacción de microondas, y la mezcla se calentó a 65°C durante 2 minutos. A continuación, la resina se lavó con DMF (4 x 4 mL).

Paso 5. Desprotección ortogonal: La resina se lava con DMF (2 x 4 mL). Al recipiente de reacción de microondas se añadieron 4 mL de hidrazina al 2 % en DMF, que se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se lava la resina con DMF (5 x 4 mL).

Paso 6. Acoplamiento DOTA: El acoplamiento DOTA final se añadió con condiciones de acoplamiento triple. Al recipiente de reacción de microondas se añadieron DOTA(tBu)₃ (5 equiv.), DIC (10 equiv.) en DMF (1M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1M). A continuación, el recipiente de reacción de microondas se calentó a 90°C durante 4 minutos y se drenó. Este paso se repite 2 veces más.

Al final del montaje, la resina se lavó con DMF y DCM.

El péptido se escindió de la resina utilizando 8 mL de solución de escisión (TFA/DODT/H₂O/TIS, 92,5/2,5/2,5/2,5, v/v/v/v) durante 30 minutos a 40°C utilizando el sistema de separación de péptidos Razor de CEM. A continuación, se filtró la resina, y el péptido se precipitó con éter frío (45 mL). A continuación, los péptidos precipitados se colocaron en una centrifugadora y se dejaron centrifugar durante por lo menos 5 minutos. Se decantó el éter, para dejar el péptido en el fondo del tubo de centrífuga. A continuación, se repitió este proceso de precipitación con éter. A continuación, el péptido se disolvió en 10 mL de MeCN/H₂O (1/1, v/v) y se liofilizó hasta sequedad.

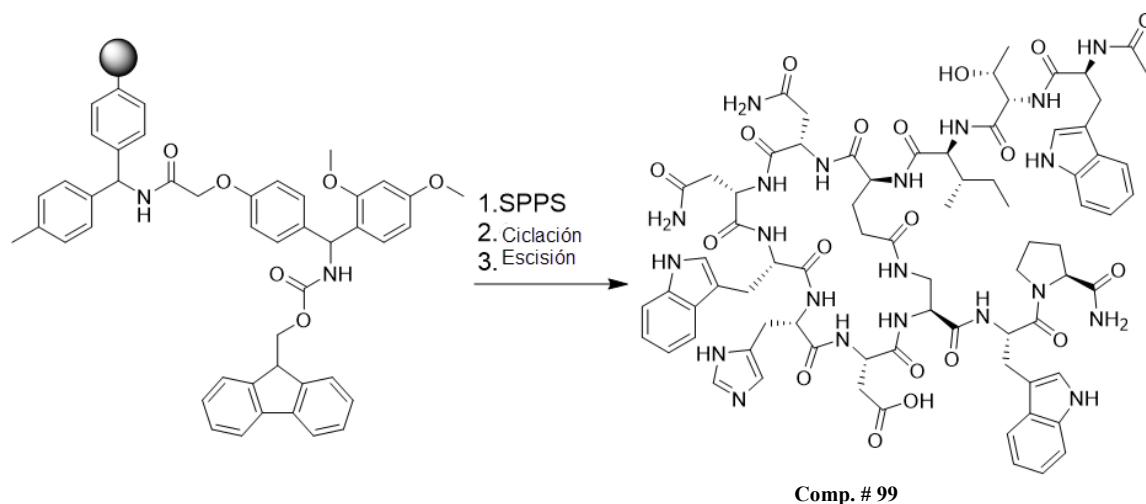
El péptido lineal crudo se disolvió en 25 mL de ACN/H₂O (1:1). Se añadió DODT (2 equiv., 32 µL) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de DIPEA (250 µL–400 µL) para que la solución de reacción tuviera un pH de 8–10. Por último, se añadió diyodometano (20 equiv., 150 µL) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se controló por HPLC y, una vez completada, se apagó con 100 µL de TFA. El solvente de la reacción se eliminó por liofilización y la muestra se purificó por HPLC.

El péptido crudo se purificó por prep-HPLC utilizando la columna preparativa Waters

XSelect Peptide CSH C18 (1,9 cm de diámetro interno × 25 cm (5 μm/130 Å)). Fase móvil A: 20 mM NH₄HCO₃ en agua, fase móvil B: ACN. Gradiente: 20 % B de 0–1 min; 20–50 % B de 1–35 min; 50–90 % B de 35–36 min; 90–95 % B de 36–36,5 min, 95 % B de 36,5 a 40 minutos, 95–20 % B de 40 a 41 minutos, 20 % B de 41 a 45 minutos. Temperatura de la columna: ambiente. Las fracciones recogidas se liofilizaron para obtener el producto deseado.

Procedimiento P

Ejemplo: Comp. Nro. 99



Síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS) y ciclación en resina.

El péptido representativo se sintetizó manualmente utilizando la química Fmoc estándar en la escala de 0,2 mmol.

Para la síntesis se utilizó la resina de amida de Rink Metilamina (0,20 mmol, 0,40 g, 0,50 mmol/g). La resina se dejó tragar en DMF (5 mL) durante 2 horas bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se drenó el sobrenadante y se lavó la resina con DMF (3 x 3 mL, 30 segundos cada uno).

La desprotección Fmoc se realizó añadiendo 20 % (v/v) de piperidina en DMF (10 mL) a la resina, seguido de un lavado con DMF (5 x 10 mL, 30 segundos cada uno).

El acoplamiento de amida se realizó con aminoácidos protegidos con Fmoc/HBTU/DIPEA (3, 2,85 y 6 equiv. respectivamente) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, se drenó el sobrenadante y se lavó la resina con DMF (5 x 10 mL, 30 segundos cada uno). La finalización del acoplamiento se controló mediante la prueba de ninhidrina.

Los ciclos de desprotección Fmoc y acoplamiento amida se repitieron con los monómeros deseados hasta que se formó el péptido lineal completo. Durante el ensamblaje del péptido en fase sólida, los grupos protectores de las cadenas laterales fueron: ter-butilo para T y D; tritilo para C, H y N; Boc para W; Alloc para Dap; Alilo para Glu.

Tras la desprotección final con Fmoc, la acetilación N-terminal se realizó durante 30 minutos a TA con 10 mL de solución de Ac₂O/MM/DMF (10/5/85, v/v/v). A continuación, la resina se lavó 4 veces con 4 mL de DMF.

5 Desprotección ortogonal para eliminar el Alloc del Dap y el Alilo del Glu: Al final del montaje, al recipiente de reacción se añadieron PhSiH₃ (10 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) en DCM, que se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la resina se lavó 6 veces con 4 mL de DMF.

10 Ciclación en resina: la resina se trató con HATU/DIPEA (1,9 y 4 equiv. respectivamente) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, se drenó el sobrenadante y se lavó la resina con DMF (5 x 10 mL, 30 segundos cada uno). La finalización del acoplamiento se controló mediante la prueba de ninhidrina.

Escisión de péptido.

15 El péptido unido a la resina cíclica se desprotegió y se escindió de la resina mediante tratamiento con (TFA/TIS/H₂O, 95/2,5/2,5, v/v/v, 20 mL en total) a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la filtración de la resina, se precipitó el péptido lineal crudo de la solución de escisión utilizando éter isopropílico helado (80 mL) y se recogió por centrifugación (3000 rpm, 2 min). El péptido crudo se lavó con éter isopropílico helado (2 x 80 mL) y el residuo se secó al vacío a temperatura ambiente durante 2 horas.

Purificación de péptido.

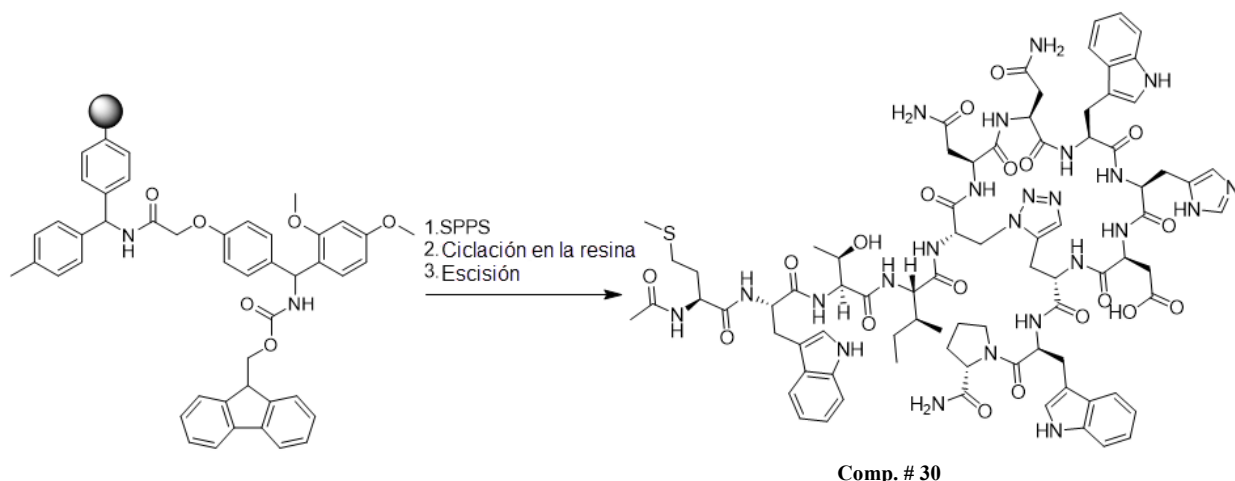
20 El péptido crudo se purificó por prep-HPLC en columnas de tipo trasero frente a trasero (back-to-back) (Gemini, 5 µm, C18, 110 Å, junto con Luna, 10 µm, C18, 100 Å) utilizando el sistema Gilson GX-281. Fase móvil: (A) 0,075 % TFA en H₂O y (B) acetonitrilo; caudal: 60 mL/min. Longitud de onda UV: 220/254 nm; gradiente: 20-50 % en 40 minutos; 25 temperatura del horno: ambiente. Las fracciones con la masa deseada (confirmada por LC/MS) se combinaron y se liofilizaron para dar el producto deseado en sal TFA.

30 La forma salina HCl del péptido se obtuvo disolviendo el péptido salino TFA en 10 % de acetonitrilo/agua, y la solución se intercambió salínicamente mediante prep-HPLC en columnas back-to-back (Gemini, 5 µm, C18, 110 Å, junto con Luna, 10 µm, C18, 100 Å) utilizando el sistema Gilson GX-281. Fase móvil: (A) HCl al 0,05 % en H₂O y (B) acetonitrilo; caudal: 20 mL/min.; longitud de onda UV: 214/254 nm; gradiente: neutralizando inicialmente con NH₄Cl 10 M (en H₂O) durante 25 min, y después intercambiando sales con HCl al 0,05 % (en H₂O) durante 10 min, y eluyendo finalmente con HCl al 0,05 % (en H₂O)/ACN con gradiente 20-35 % durante 25 min; temperatura del horno: 30°C. Las fracciones con la masa 35 deseada (confirmada por LC/MS) se combinaron y liofilizaron para dar el producto final en sal HCl como sólido blanco.

La pureza de las fracciones se confirmó por UPLC. Columna: Luna omega C18, 1,6

μm , 110A, 150 x 2,1 mm. Fase móvil: (A) 0,1 % TFA en agua y (B) 0,1 % TFA en acetonitrilo; caudal: 1 mL/min. Longitud de onda UV: 220 nm.

Comp. Nro. 30.



- 5 **Paso 1.** El péptido se sintetizó mediante síntesis peptídica en fase sólida (SPPS) estándar utilizando la química Fmoc/t-Bu. El ensamblaje se realizó en una resina de amida de Rink MBHA (250 μmol , malla 100–200; carga 0,42 mmol/g) en el sintetizador de péptidos por microondas CEM Liberty Blue (CEM Inc.). Durante el ensamblaje del péptido en fase sólida, los grupos protectores de las cadenas laterales fueron: ter-butilo para T; tritilo para N; Boc para W y H; Mpe para D.
- 10

Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,2 M en DMF. Las reacciones de acilación se realizaron durante 2 minutos a 90°C bajo irradiación de microondas con un exceso de 4 veces de aminoácidos activados sobre los grupos amino libres de resina. Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de DIC (solución 1M en DMF) y Oxima (solución 1M en DMF).

15

Se realizaron reacciones de doble acilación para T³, H⁹ y W¹².

La acetilación N-terminal se realizó durante 2 minutos a 65°C bajo irradiación de MW (microondas, por sus siglas en inglés) con una solución al 10 % v/v de Ac₂O en DMF.

Al final del montaje, la resina se lavó con DMF, DCM y Et₂O.

- 20 **Paso 2.** El péptido cargado con resina (100 μmol) se suspendió en DMF seco (5 mL). Se añadió el catalizador Cp*RuCl(PPh₃)₂ (0,25 equiv.). La reacción se agitó a 60 °C bajo irradiación de microondas durante 6 horas y, a continuación, la resina se lavó con DMF, DCM y Et₂O. La reacción se controló mediante la prueba de escisión.

Paso 3. El péptido se separó del soporte sólido utilizando 15 mL de solución de TFA (v/v: 87,5 % TFA, 5 % H₂O, 2,5 % TIPS, 5 % Fenol) durante aproximadamente 1,5 horas, a temperatura ambiente. A continuación, se filtró la resina, se concentró la solución hasta alrededor de 5 mL y se precipitó en MTBE frío (45 mL). Tras la centrifugación, los pellets de

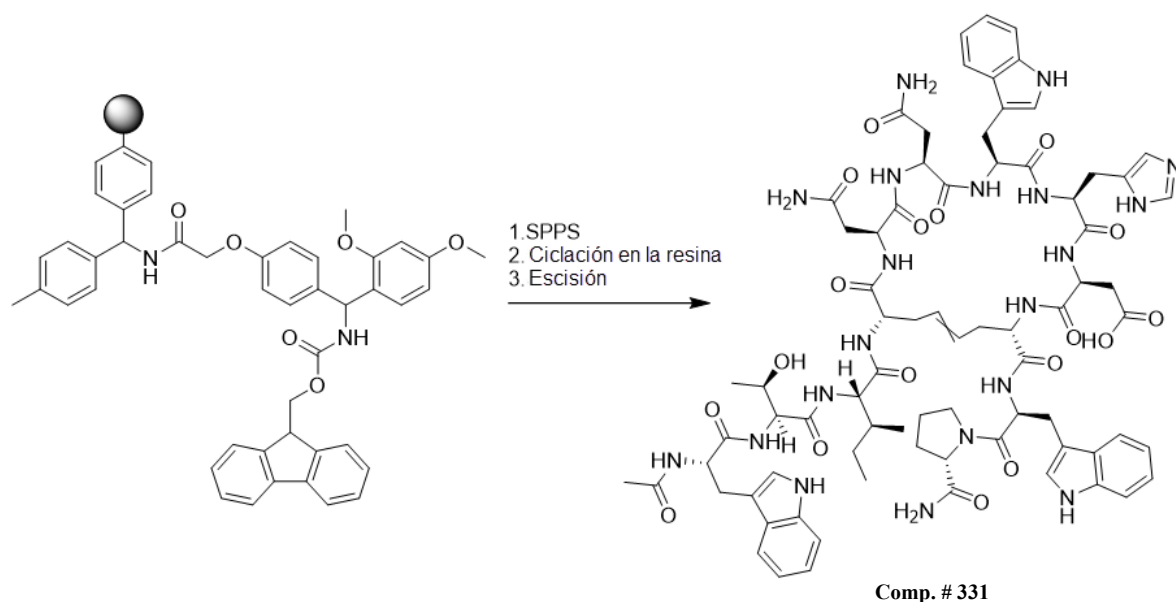
25

péptidos se lavaron con Et₂O fresco frío para eliminar los depuradores orgánicos. El proceso se repitió dos veces. Los gránulos finales se secaron, se volvieron a suspender en H₂O/ACN 1:1, se agitaron durante una noche y se liofilizaron para obtener el material bruto (130 mg, rendimiento: 70,1 %).

El péptido crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa utilizando una columna preparativa Waters XBridge C18 (250x50mm, 130Å, 5 µm). Fase móvil A: H₂O+ 0,1 % TFA, fase móvil B: ACN + 0,1 % TFA. Se utilizó el siguiente gradiente de eluyente B: 15 %B a 15 %B durante 5 min, a 30 %B durante 25 min, a 40 %B durante 10 min, caudal 80 mL/min, longitud de onda 214 nm. Las fracciones recogidas se liofilizaron para obtener **Comp. Nro.**

30 (8,1 mg, rendimiento: 6,2 %).

Comp. Nro. 331



Paso 1. El péptido se sintetizó mediante síntesis peptídica en fase sólida (SPPS) estándar utilizando la química Fmoc/t-Bu. El ensamblaje se realizó en una resina de amida de Rink MBHA (200 µmol, malla 100–200; carga 0,42 mmol/g) en el sintetizador de péptidos por microondas CEM Liberty Prime (CEM Inc.). Durante el ensamblaje del péptido en fase sólida, los grupos protectores de las cadenas laterales fueron: ter-butilo para T; tritilo para N; Boc para W y H; Mpe para D.

Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,5 M en DMF. Las reacciones de acilación se realizaron durante 2 minutos a 110°C bajo irradiación MW con un exceso de 4 veces de aminoácidos activados sobre los grupos amino libres de resina. Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de DIC (2 M en DMF) y solución de Oxima (0,25 M en DMF).

Se realizaron reacciones de doble acilación para T², H⁸ y W¹¹.

La acetilación N-terminal se realizó durante 2 minutos a 65 °C bajo irradiación MW

con una solución al 10 % v/v de Ac₂O en DMF.

Al final del montaje, la resina se lavó con DMF, DCM, Et₂O.

Paso 2. El péptido cargado con resina (180 μmol) se suspendió en DCE seco (15 mL) bajo atmósfera de N₂. Se añadió el catalizador Grubbs–II (0,5 equiv.). La reacción se agitó a 80 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min, después se lavó la resina con DMF, DCM, Et₂O y se repitió el proceso. La reacción se controló mediante la prueba de escisión.

Paso 3. El péptido se separó del soporte sólido utilizando 20 mL de solución de TFA (v/v: 87,5 % TFA, 5 % H₂O, 2,5 % TIPS, 5 % Fenol) durante aproximadamente 1,5 horas, a temperatura ambiente. La resina se filtró y la solución se concentró a alrededor de 10 mL y se precipitó en MTBE frío (90 mL). Tras la centrifugación, los pellets de péptidos se lavaron con Et₂O fresco frío para eliminar los depuradores orgánicos. El proceso se repitió dos veces. Los gránulos finales se secaron, se volvieron a suspender en H₂O/ACN 1:1, se agitaron durante una noche y se liofilizaron para obtener una mezcla de dos isómeros (250 mg, rendimiento: 88,2 %).

El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (dos ciclos, 125 mg/cada uno) utilizando la columna preparativa Waters XBridge C18 (250x50mm, 130Å, 5 μm). Fase móvil A: H₂O+ 0,1 % TFA, fase móvil B: ACN + 0,1 % TFA. Se utilizó el siguiente gradiente de eluyente B: 20 % B a 20 % B durante 5 min., a 35 %B durante 25 minutos, caudal 80 mL/min, longitud de onda 214 nm. Las fracciones recogidas del isómero mayor (2ª eluida) se liofilizaron para obtener el **Comp. Nro. 331**. No se asignó la configuración en el doble enlace. Podría ser cis o trans.

Procedimiento Q.

Síntesis de péptidos en fase sólida:

El péptido se sintetizó mediante síntesis peptídica en fase sólida (SPPS) estándar utilizando la química Fmoc/t–Bu. El ensamblaje se realizó en una resina de amida de ProTide Rink (escala 0,1 mmol, 0,19 g/mmol) en el sintetizador de péptidos por microondas CEM Liberty Blue.

La desprotección Fmoc se realizó añadiendo 20 % (v/v) de piperidina en DMF (3 mL) a la resina y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 minuto. A continuación, la resina se lavó con DMF 4 veces.

Acoplamiento de amida: Al recipiente de reacción de microondas se añadieron aminoácido protegido con Fmoc (5 equiv.), DIC (10 equiv.) en DMF (1M) y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1M). A continuación, el recipiente de reacción se calentó a 90 °C durante 4 minutos y se drenó. Para los acoplamientos dobles, este proceso se repitió dos veces.

Se realizaron ciclos de desprotección Fmoc y dobles acoplamientos para todas las posiciones excepto DOTA(tBu)₃.

La acetilación N–terminal se realizó durante 2 minutos a 65 °C bajo irradiación MW

con 2,5 mL de solución al 10 % v/v de Ac₂O en DMF. A continuación, la resina se lavó 4 veces con 4 mL de DMF.

Desprotección ortogonal para eliminar Dde de Lys: Al final del montaje, al recipiente de reacción de microondas se añadieron 4 mL de solución de monohidrato de hidracina al 2 % en DMF, que se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos. La resina se lavó a continuación con 4 mL de DMF 6 veces.

El DOTA se incorporó utilizando las condiciones de acoplamiento triple: Al recipiente de reacción de microondas se añadieron DOTA(tBu)₃ (5 equiv.), DIC (10 equiv.) en DMF (1M), y OxymaPure (5 equiv.) en DMF (1M). Este proceso se repitió tres veces.

Al final del montaje, la resina se lavó con DMF y DCM.

Escisión, ciclación y purificación de péptido:

El péptido se separó de la resina utilizando 8 mL de solución de escisión (TFA/DODT/H₂O/TIS, 92,5/2,5/2,5/2,5, v/v/v/v) durante 30 minutos a 40 °C utilizando el sistema de separación de péptidos Razor de CEM. A continuación, se filtró la resina y el péptido se precipitó con éter frío (45 mL). A continuación, los péptidos precipitados se colocan en una centrifugadora y se dejan centrifugar durante por lo menos 5 minutos. Se decantó el éter, para dejar el péptido en el fondo del tubo de centrifuga. A continuación, se repitió este proceso de precipitación con éter.

A continuación, el péptido se disolvió en 10 mL de MeCN/H₂O (1/1, v/v) y se liofilizó hasta sequedad. El péptido resultante se disolvió en 60 mL de MeCN/H₂O (1/1, v/v) y se añadieron 100 µL de DIPEA. A la mezcla se añadieron 30 mg de enlazador (meta- u orto-dibromoxileno) en 0,5 mL de ACN. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó añadiendo 50 µL de TFA. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida. A continuación, el péptido ciclado crudo se disolvió en 2 mL de DMSO para su purificación.

El péptido crudo se purificó mediante prep-HPLC utilizando la columna preparativa Waters XBridge C18 (100x19mm, 5 µm OBD). Fase móvil A: H₂O+ 0,1 % TFA, fase móvil B: ACN + 0,1 % TFA. Se utilizó el siguiente gradiente de eluyente B 20 % B de 0–0,5 min.; 20–40 % B de 0,5–14 min, 40–95 % B desde 14–15 min.; sostenido a 95 % B desde 15–17 min.; 20 % B de 17–18 minutos. Temperatura de la columna: ambiente. Caudal: 24 mL/min. Las fracciones recogidas se liofilizaron para obtener el producto deseado.

Procedimiento general S:

Ejemplo: Comp. Nro. 447.

Síntesis de péptidos.

El péptido se sintetizó utilizando la química Fmoc estándar, que se muestra a continuación.

1) Preparación de la resina

a) Se añadió DMF (10,00 mL) a un recipiente que contenía resina de amida de Rink Metilamina (0,15 mmol, 0,30 g, 0,50 mmol/g). El granizado se agitó suavemente durante 2 horas bajo nitrógeno a temperatura ambiente.

b) Se drenó el sobrenadante. El procedimiento se repitió 3 veces más, 30 segundos por cada lavado.

2) Desprotección Fmoc

a) se añadió piperidina al 20 %/DMF (10,0 mL) a la resina. El granizado se agitó bajo N₂ durante 15 minutos a temperatura ambiente.

b) Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

3) Acoplamiento

a) Se añadió a la resina una solución que contenía Fmoc-Pro-OH (0,45 mmol, 0,151 g, 3,00 equiv.), HATU (0,428 mmol, 0,16 g, 2,85 equiv.) y DIEA (0,90 mmol, 0,15 mL, 6,00 equiv.) en DMF (5,00 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 30 minutos a temperatura ambiente.

b) Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

4) Los pasos 2 y 3 se repitieron según el orden de los aminoácidos enumerados en la siguiente **Tabla de Síntesis**.

5) Desprotección Alloc

a) La resina se lavó con DCM (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

b) Se añadió DCM (10,0 mL) a la resina. A continuación se añadió PhSiH₃ (1,5 mmol, 0,18 mL, 10 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,015 mmol, 17 mg, 0,1 equiv.) bajo N₂ a la resina. El granizado se agitó bajo N₂ durante 15 minutos a temperatura ambiente, y las condiciones anteriores se repitieron tres veces.

c) Se añadieron a la resina dietilcarbamoilato sódico al 0,5 % en DMF (5,0 mL) y DIEA al 0,5 % en DMF (5,0 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 1 minuto a temperatura ambiente. Este procedimiento se repitió hasta que la resina quedó incolora.

c) Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

6) Acoplamiento de 2-bromoacetato de ter-butilo

a) Se añadió a la resina una solución que contenía 2-bromoacetato de ter-butilo (0,90 mmol, 6,00 equiv.) y DIEA (0,90 mmol, 0,15 mL, 6,00 equiv.) en DMF (5,00 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 30 minutos a temperatura ambiente.

b) Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

7) Desprotección de Dde

a) Se añadió a la resina hidrazina al 3 % en DMF (10,0 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 15 minutos a temperatura ambiente. Los pasos anteriores se repitieron una vez.

b) Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

8) Instalación de DOTA

a) Se añadió a la resina una solución que contenía DOTA(tBu)₃ (0,45 mmol, 0,257 g, 3,00 equiv.), HOAT (0,45 mmol, 61 mg, 3,00 equiv.) y DIC (0,45 mmol, 0,07 mL, 3,00 equiv.) en DMF (5,00 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 30 minutos a temperatura ambiente. Este proceso se repitió una vez más para aumentar la conversión.

b) Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

Tabla de síntesis		
Acoplamiento Nros.	Materiales	Reactivos de acoplamiento
2	Fmoc-Trp-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
3	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
4	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
5	Fmoc-Lys(Dde)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
6	Fmoc-2Nal-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
7	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
8	Fmoc-PipA(Alloc)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
9	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
10	Fmoc-NMe-tBuAla-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
12	Fmoc-Trp-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
13	Ac ₂ O	DMF:Ac ₂ O:DIEA (85:10:5)

Escisión de péptido y purificación.

1) Una vez completado el acoplamiento, la resina se lavó primero con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos cada uno) y después con MeOH (3 x 20,0 mL, 30 segundos cada uno) a

temperatura ambiente antes de secar al vacío.

2) Se añadió a la resina el cóctel de escisión (TFA/3-MPA/TIS/H₂O, 90/5/2,5/2,5, v/v/v, 20 mL en total). El granizado se agitó suavemente durante 2,0 horas bajo N₂ a temperatura ambiente.

5 3) La mezcla se filtró, y se recogió el filtrado.

4) Se añadió éter isopropílico helado (100 mL, agitado uniformemente). El granizado se centrifugó durante 2 minutos a 3000 rpm a temperatura ambiente. Se recogió el precipitado.

5) El precipitado se lavó con éter isopropílico helado (2 x 50 mL, agitado uniformemente).

10 6) El solvente residual se eliminó a temperatura ambiente al vacío durante 2 horas para obtener el péptido lineal como sólido blanco.

7) Se repitieron los pasos 2) a 6) para desproteger completamente el grupo ter-butilo.

8) El péptido lineal crudo (300 mg) se disolvió en ACN (100 mL) y se diluyó con H₂O (200 mL). A continuación se añadieron TCEP (0,75 mmol, 214 mg, 5 equiv.) y CH₂I₂ (3 mmol, 0,8 g, 20 equiv.). Se añadió DIEA para ajustar el pH a 8~9. A continuación, la mezcla se agitó a 15 25°C durante 1 hora. A continuación, se añadió CH₃COOH para ajustar el pH a 6~7. La mezcla se liofilizó para obtener el polvo bruto.

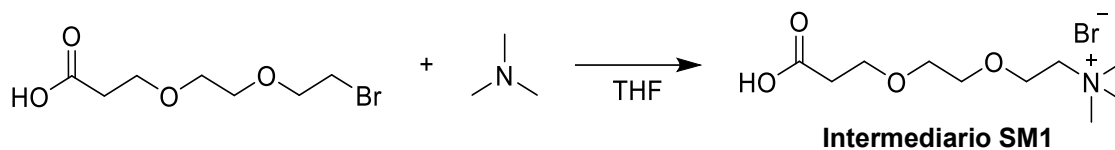
9) El péptido crudo se purificó por prep-HPLC en fase inversa (A: 0,075 % TFA en H₂O, B: ACN) para dar el producto final como sólido blanco

Condiciones de purificación:

Instrumento	AUNO LC-2000		
Columna	PN-C18 5 µm 30*250 mm		
Longitud de onda	220 nm & 254 nm		
Temperatura de horno de columna	ambiente		
Caudal	25,0 mL/min		
Volumen de inyector	10 mL		
Diluyente	ACN/H ₂ O = 1/5		
Fase móvil A	0,1 % TFA en agua		
Fase móvil B	ACN		
Programa de gradiente	Tiempo (min)	A%	B%
	0	90	10
	5	90	10
	5,1	80	20
	45	50	50
	45,1	10	90
	50,0	10	90
Tiempo de ejecución	36 minutos		

Procedimiento general T:

Ejemplo: Comp. Nro. 448.



Una solución de ácido 3-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]propanoico (3,86 g, 16 mmol, 1 equiv.) y trimetilamina (1,18 g, 20 mmol, 1,38 mL, 1,25 equiv.) en THF (10 mL) se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, y los filtrados se sometieron directamente a purificación mediante HPLC de fase inversa (solvente A: H₂O, solvente B: ACN) para dar el producto **Intermediario SM1** como aceite incoloro. LCMS m/z: 220,1 [M]⁺.

Síntesis de péptidos.

- El péptido se sintetizó utilizando la química Fmoc estándar, que se muestra a continuación.

9) Preparación de la resina.

a) Se añadió DMF (10 mL) a un recipiente que contenía resina de amida de Rink Metilamina (0,15 mmol, 0,30 g, 0,50 mmol/g). El granizado se agitó suavemente durante 2 horas bajo nitrógeno a temperatura ambiente.

- b) Se drenó el sobrenadante. El procedimiento se repitió 3 veces más, 30 segundos por cada lavado.

10) Desprotección Fmoc.

a) Se añadió piperidina al 20 %/DMF (10,0 mL) a la resina. El granizado se agitó bajo N₂ durante 15 minutos a temperatura ambiente.

- b) Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

11) Acoplamiento.

a) Se añadió a la resina una solución que contenía Fmoc-Pro-OH (0,45 mmol, 0,151 g, 3,00 equiv.), HATU (0,428 mmol, 0,16 g, 2,85 equiv.) y DIEA (0,90 mmol, 0,15 mL, 6,00 equiv.) en DMF (5,00 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 30 minutos a temperatura ambiente.

b) Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

Los pasos 10 a 11 se repitieron para completar el ensamblaje de la secuencia lineal de acuerdo con el orden de los aminoácidos enumerados en la **Tabla de Síntesis** a continuación.

Acoplamiento Nros.	Materiales	Reactivos de acoplamiento
2	Fmoc-Trp-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
3	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)

4	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
5	Fmoc-Lys(Dde)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
6	Fmoc-2Nal-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
7	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
8	Fmoc-PipA(Alloc)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
9	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
10	Fmoc-NMe-tBuAla-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
12	Fmoc-Trp-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
13	Ac ₂ O	DMF:Ac ₂ O:DIEA (85:10:5)

13) Desprotección de Alloc.

- La resina se lavó con DCM (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).
- Se añadió DCM (10,0 mL) a la resina. Después se añadieron PhSiH₃ (1,5 mmol, 0,18 mL, 10 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,015 mmol, 17 mg, 0,1 equiv.) bajo N₂ a la resina. El granizado se agitó bajo N₂ durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se drenó. Este procedimiento se repitió tres veces.
- Se añadió a la resina dietilcarbamoilato sódico al 0,5 % en DMF (5,0 mL) y DIEA al 0,5 % en DMF (5,0 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 1 minuto a temperatura ambiente. Este procedimiento se repitió hasta que la resina quedó incolora.
- Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

14) Acoplamiento del intermediario SM1.

- Se añadió a la resina una solución que contenía el **intermediario SM1** (297 mg, 1,35 mmol, 9 equiv.), DIC (1,35 mmol, 0,21 mL, 9,00 equiv.) y HOAT (1,35 mmol, 183 mg, 9,00 equiv.) en DMF (5,00 mL). El granizado se agita bajo N₂ durante 30 minutos a temperatura ambiente.
- Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

15) Desprotección de Dde.

- Se añadió a la resina hidrazina al 3 % en DMF (10,0 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 15 minutos a temperatura ambiente. Este procedimiento se repitió dos veces.
- Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

16) Instalación de DOTA.

a) Se añadió a la resina una solución que contenía DOTA(tBu)₃ (0,45 mmol, 0,257 g, 3,00 equiv.), HOAT (0,45 mmol, 61 mg, 3,00 equiv.) y DIC (0,45 mmol, 0,07 mL, 3,00 equiv.) en DMF (5,00 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se drenó. Este proceso se repitió dos veces.

5 Escisión y purificación del péptido.

10) Una vez completado el acoplamiento, la resina se lavó primero con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos cada uno) y después con MeOH (3 x 20,0 mL, 30 segundos cada uno) a temperatura ambiente antes de secar al vacío.

11) Se añadió a la resina el cóctel de escisión (TFA/3-MPA/TIS/H₂O, 90/5/2,5/2,5, v/v/v, 20 mL en total). El granizado se agitó suavemente durante 2 horas bajo N₂ a temperatura ambiente.

12) La mezcla se filtró, y se recogió el filtrado.

13) Se añadió éter isopropílico helado (100 mL) al filtrado, y se agitó la mezcla uniformemente. El granizado se centrifugó durante 2 minutos a 3000 rpm a temperatura ambiente. Se recogió el precipitado.

14) El precipitado se lavó con éter isopropílico helado (2 x 50 mL).

15) El solvente residual se eliminó a temperatura ambiente al vacío durante 2 horas para obtener el péptido lineal como sólido blanco.

16) Los pasos 11 a 15 se repitieron para desproteger completamente el grupo ter-butilo.

17) El péptido lineal bruto (310 mg) se disolvió en ACN (100 mL) y se diluyó con agua (200 mL). A continuación se añadieron TCEP (0,75 mmol, 214 mg, 5 equiv.) y CH₂Cl₂ (3 mmol, 0,8 g, 20 equiv.). Se añadió DIEA para ajustar el pH a 8~9. A continuación, la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. A continuación, se añadió CH₃COOH para ajustar el pH a 6~7. La mezcla se liofilizó para obtener el polvo bruto.

18) El péptido crudo se purificó por prep-HPLC en fase inversa (A: 0,1 % TFA en H₂O, B: ACN) para dar el producto final como sólido blanco.

Condiciones de purificación:

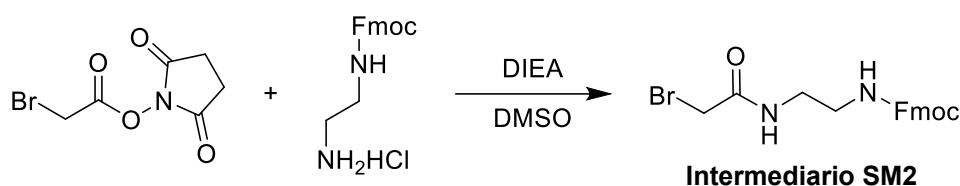
Instrumento	AUNO LC-2000
Columna	Welch-Ultimate XB-C18,50× 250 mm, 7 μm
Longitud de onda	220 nm & 254 nm
Temperatura de horno de columna	ambiente
Caudal	60 mL/min
Volumen de inyector	8 mL
Diluyente	ACN/Agua = 1/1
Fase móvil A	0,1 % TFA en agua

Fase móvil B	ACN
--------------	-----

	Tiempo (min)	A%	B%
Programa de gradiente	0	80	20
	3	80	20
	43	50	50
	43,1	10	90
	48,0	10	90
	48,1	90	10
	53,0	90	10
Tiempo de ejecución	29,3 minutos		

Procedimiento general U:

Ejemplo: Comp. Nro. 449.



A una solución de 2-bromoacetato de (2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (2,36 g, 10 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de N-(2-aminoetil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (956,39 mg, 3,00 mmol, 0,3 equiv.) en DMSO (10 mL) se añadió DIEA (1,03 g, 8,00 mmol, 1,39 mL, 0,8 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (solvente A: H₂O, solvente B: ACN) para dar el producto **Intermediario SM2** como sólido amarillo. LCMS m/z: 403 [M+1]⁺, 405 [M+3]⁺.

Síntesis de péptido.

El péptido se sintetizó utilizando la química Fmoc estándar, que se muestra a continuación.

17) Preparación de la resina.

a) Se añadió DMF (10 mL) a un recipiente que contenía resina de amida de Rink Metilamina (0,15 mmol, 0,30 g, 0,50 mmol/g). El granizado se agitó suavemente durante 2 horas bajo nitrógeno a temperatura ambiente.

b) Se drenó el sobrenadante. El procedimiento se repitió 3 veces más, 30 segundos por cada lavado.

18) Desprotección Fmoc.

a) Se añadió piperidina al 20 %/DMF (10,0 mL) a la resina. El granizado se agitó bajo N₂ durante 15 minutos a temperatura ambiente.

b) Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

19) Acoplamiento.

a) Se añadió a la resina una solución que contenía Fmoc-Pro-OH (0,45 mmol, 0,151 g,

3,00 equiv.), HATU (0,428 mmol, 0,16 g, 2,85 equiv.) y DIEA (0,90 mmol, 0,15 mL, 6,00 equiv.) en DMF (5,00 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 30 minutos a temperatura ambiente.

b) Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

- 5 20) Los pasos 18 a 19 se repitieron para completar el ensamblaje de la secuencia lineal de acuerdo con el orden de los aminoácidos enumerados en **la Tabla de Síntesis** a continuación.

Tabla de síntesis		
Acoplamiento Nro.	Materiales	Reactivos de acoplamiento
2	Fmoc-Trp-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
3	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
4	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
5	Fmoc-Lys(Dde)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
6	Fmoc-2Nal-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
7	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
8	Fmoc-PipA(Alloc)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
9	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
10	Fmoc-NMe-tBuAla-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
11	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
12	Fmoc-Trp-OH (3,00 equiv.)	HATU (2,85 equiv.) y DIEA (6,00 equiv.)
13	Ac ₂ O	DMF:Ac ₂ O:DIEA (85:10:5)

21) Desprotección Alloc.

a) La resina se lavó con DCM (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

- 10 b) Se añadió DCM (10,0 mL) a la resina. Después se añadieron PhSiH₃ (1,5 mmol, 0,18 mL, 10 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,015 mmol, 17 mg, 0,1 equiv.) bajo N₂ a la resina. El granizado se agitó bajo N₂ durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se drenó. Este procedimiento se repitió tres veces.

- 15 c) Se añadieron a la resina dietilcarbamoilato sódico al 0,5 % en DMF (5,0 mL) y DIEA al 0,5 % en DMF (5,0 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 1 minuto a temperatura ambiente. Este procedimiento se repitió hasta que la resina quedó incolora.

d) Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

22) Acoplamiento de **intermediario SM2**.

c) Se añadió a la resina una solución que contenía **el intermediario SM2** (180 mg, 0,45 mmol, 3 equiv.) y DIEA (0,9 mmol, 0,15 mL, 6 equiv.) en DMF (5,00 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 30 minutos a temperatura ambiente.

5 d) Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

23) Desprotección de Dde.

a) Se añadió a la resina hidrazina al 3 % en DMF (10,0 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 15 minutos a temperatura ambiente. Este procedimiento se repitió dos veces.

10 b) Se drenó el sobrenadante. La resina se lavó con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos por cada lavado).

24) Instalación de DOTA.

a) Se añadió a la resina una solución que contenía DOTA(tBu)₃ (0,9 mmol, 0,52 g, 6,00 equiv.), HOAT (0,9 mmol, 122 mg, 6,00 equiv.) y DIC (0,9 mmol, 0,14 mL, 6,00 equiv.) en
15 DMF (5,00 mL). El granizado se agitó bajo N₂ durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se drenó. Este proceso se repitió dos veces.

Escisión y purificación de péptido.

19) Una vez completado el acoplamiento, la resina se lavó primero con DMF (5 x 10,0 mL, 30 segundos cada uno) y después con MeOH (3 x 20,0 mL, 30 segundos cada uno) a
20 temperatura ambiente antes de secar al vacío.

20) Se añadió a la resina el cóctel de escisión (TFA/3-MPA/TIS/H₂O, 90/5/2,5/2,5, v/v/v, 20 mL en total). El granizado se agitó suavemente durante 2 horas bajo N₂ a temperatura ambiente.

21) La mezcla se filtró, y se recogió el filtrado.

25 22) Se añadió éter isopropílico helado (100 mL) al filtrado, y se agitó la mezcla uniformemente. El granizado se centrifugó durante 2 minutos a 3000 rpm a temperatura ambiente. Se recogió el precipitado.

23) El precipitado se lavó con éter isopropílico helado (2 x 50 mL).

24) El solvente residual se eliminó a temperatura ambiente al vacío durante 2 horas para
30 obtener el péptido lineal como sólido blanco.

25) Los pasos 20 a 24 se repitieron para desproteger completamente el grupo ter-butilo.

26) El péptido lineal bruto (330 mg) se disolvió en ACN (100 mL) y se diluyó con agua (200 mL). A continuación se añadieron TCEP (0,75 mmol, 214 mg, 5 equiv.) y CH₂I₂ (3 mmol, 0,8 g, 20 equiv.). Se añadió DIEA para ajustar el pH a 8~9. A continuación, la mezcla se agitó
35 a 25 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió CH₃COOH para ajustar el pH a 6~7. La mezcla se liofilizó para obtener el polvo bruto.

27) El péptido crudo se purificó por prep-HPLC en fase inversa (A: 0,1 % TFA en H₂O, B:

ACN) para dar el producto final como sólido blanco.

Condiciones de purificación			
Instrumento	AUNO LC-2000		
Columna	Phenomenex Luna C18,30 × 150 mm, 5 µm		
Longitud de onda	220 nm & 254 nm		
Temperatura horno de columna	ambiente		
Caudal	25,0 mL/min		
Volumen de inyector	8 mL		
Diluyente	ACN/Agua = 1/4		
Fase móvil A	0,1 % TFA en agua		
Fase móvil B	ACN		
Programa de gradiente	Tiempo (min)	A%	B%
	0	83	17
	40	53	47
	40,1	10	90
	45	10	90
	45,1	90	10
	50	90	10
Tiempo de retención	28 minutos		

La Tabla 5 muestra el procedimiento sintético utilizado para sintetizar los compuestos aquí descritos.

Tabla 5	
Comp. Nro.	Procedimiento sintético
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
31	A
32	L
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
49	A

Tabla 5	
Comp. Nro.	Procedimiento sintético
50	A
51	A
52	A
53	A
71	P
72	A
94	M
95	P
99	P
120	P
153	M-2
154	A
214	A
215	A
216	A
217	A
218	A
236	M
247	K
248	K
249	E
250	E
253	K
254	E
300	E
301	E
302	E
303	E
304	E
305	E
306	E
307	E
308	E
309	E
310	E
311	E
312	E
313	E
314	E

Tabla 5	
Comp. Nro.	Procedimiento sintético
315	E
316	E
317	E
318	E
319	E
320	E
321	E
322	E
323	E
324	E
325	E
327	E
328	E
332	A
333	A
334	A
335	A
336	A
337	A
338	A
339	A
340	A
341	A
342	A
343	A
377	J
378	J
379	E
380	E
381	J
382	A
383	A
384	A
385	A
386	A
387	A
388	A
389	A
398	M

Tabla 5	
Comp. Nro.	Procedimiento sintético
399	M
400	M
401	Q
402	Q
404	E
405	E
406	H
407	H
408	E
416	M
417	M
418	M
419	E
420	E
421	E
422	E
422	N
423	M
424	M
428	M
429	M
430	M
431	M
432	M
434	E
435	N
436	N
437	M
438	M
439	N
440	A
441	A
442	M-3
443	N
445	M
446	N
447	S
448	T
449	U

Tabla 5	
Comp. Nro.	Procedimiento sintético
450	S

La Tabla 6 muestra el análisis LCMS de los compuestos aquí descriptos.

Tabla 6			
Comp. Nro.	Masa exacta	Masa observada	Observación
2	1683,7	843,1	[M+2H]/2
3	1628,6	815,6	[M+2H]/2
4	1713,7	858,1	[M+2H]/2
5	1701,6	852	[M+2H]/2
6	1628,6	815,7	[M+2H]/2
7	1700,7	851,3	[M+2H]/2
8	1699,7	850,8	[M+2H]/2
9	1628,6	815,4	[M+2H]/2
10	1717,7	859,9	[M+2H]/2
11	1683,7	843,1	[M+2H]/2
12	1628,6	815,5	[M+2H]/2
13	1713,7	858,1	[M+2H]/2
14	1701,6	852,6	[M+2H]/2
15	1700,7	851,4	[M+2H]/2
16	1612,6	1614,3	[M+H]
24	1613,6	808,8	[M+2H]/2
25	1623,6	813,8	[M+2H]/2
26	1623,6	813,8	[M+2H]/2
27	1628,6	815,8	[M+2H]/2
28	1642,6	823	[M+2H]/2
29	1575,6	788,7	[M+2H]/2
30	1746,7	875,3	[M+2H]/2
31	1799,7	901,8	[M+2H]/2
32	1757,7	880,4	[M+2H]/2
33	1613,6	808,5	[M+2H]/2
34	1628,6	815,6	[M+2H]/2
35	1628,6	815,6	[M+2H]/2
36	1677,7	840,1	[M+2H]/2
37	1699,7	851,1	[M+2H]/2
38	1700,7	851,6	[M+2H]/2
39	1700,7	851,4	[M+2H]/2
40	1717,7	860	[M+2H]/2
41	1757,7	880,1	[M+2H]/2
42	1757,7	880,1	[M+2H]/2
43	1757,7	880,1	[M+2H]/2
44	1769,7	886,1	[M+2H]/2
45	1827,7	915,1	[M+2H]/2

Tabla 6			
Comp. Nro.	Masa exacta	Masa observada	Observación
46	1827,7	915,1	[M+2H]/2
49	1591,6	797,2	[M+2H]/2
50	1641,6	822,1	[M+2H]/2
51	1613,6	808,2	[M+2H]/2
52	1591,6	797	[M+2H]/2
53	1649,7	826,7	[M+2H]/2
71	1619,7	811,1	[M+2H]/2
72	1677,7	840,1	[M+2H]/2
94	2069	1036,1	[M+2H]/2
95	1605,7	804,2	[M+2H]/2
99	1605,7	804,1	[M+2H]/2
120	1591,7	797,1	[M+2H]/2
153	2083	1042,9	[M+2H]/2
154	2126,96	1065,1	[M+2H]/2
214	1591,6	797,9	[M+2H]/2
215	1641,6	822,9	[M+2H]/2
216	1602,6	803,4	[M+2H]/2
217	1602,6	802,9	[M+2H]/2
218	1602,6	803,4	[M+2H]/2
236	2097	1050,1	[M+2H]/2
247	2538,1	636,1	[M+4H]/4
248	2538,1	636,2	[M+4H]/4
249	2023,9	676,2	[M+3H]/3
250	2023,9	676,2	[M+3H]/3
253	2515,1	630,5	[M+4H]/4
254	2000,9	668,6	[M+3H]/3
300	2054,9	1029,2	[M+2H]/2
301	2040,9	1021,8	[M+2H]/2
303	2054,9	1029,1	[M+2H]/2
304	2042,9	1023,3	[M+2H]/2
305	2056,9	1029,8	[M+2H]/2
306	2056,9	1030,1	[M+2H]/2
307	2042,9	1023,1	[M+2H]/2
308	2070,9	1037,2	[M+2H]/2
309	2042,9	1023,2	[M+2H]/2
310	2056,9	1030,8	[M+2H]/2
311	2056,9	1030,2	[M+2H]/2
312	2042,9	1023,1	[M+2H]/2

Tabla 6			
Comp. Nro.	Masa exacta	Masa observada	Observación
313	2070,9	1037,3	[M+2H]/2
314	2054,9	1028,8	[M+2H]/2
315	2000,9	1013,1	[M+2H]/2
317	2028,8	1027,2	[M+2H]/2
318	2026,9	1026,2	[M+2H]/2
319	2068,9	691	[M+3H]/3
320	2014,9	1008,7	[M+2H]/2
322	2000,9	1013,2	[M+2H]/2
323	2040,9	1033,2	[M+2H]/2
324	2066,9	1034,9	[M+2H]/2
325	2068,9	690,7	[M+3H]/3
327	2024,9	1013,4	[M+2H]/2
328	2054,9	686	[M+3H]/3
331	1574,7	789,5	[M+2H]/2
332	1574,6	789,3	[M+2H]/2
333	1650,6	1651,8	[M+H]
334	1586,6	795	[M+2H]/2
335	1598,6	801,3	[M+2H]/2
336	1612,6	808,3	[M+2H]/2
337	1626,6	815,4	[M+2H]/2
338	1640,6	822	[M+2H]/2
339	1612,6	808	[M+2H]/2
340	1652,7	828,3	[M+2H]/2
341	1624,6	813,9	[M+2H]/2
342	1624,6	814,4	[M+2H]/2
343	1626,6	814,9	[M+2H]/2
377	2533,1	845,8	[M+3H]/3
378	2561,1	854,8	[M+3H]/3
379	2206	736,5	[M+3H]/3
380	2208	1105,3	[M+2H]/2
381	2559,1	854	[M+3H]/3
382	1627,6	814,7	[M+2H]/2
383	1626,6	815,3	[M+2H]/2
384	1627,6	815,2	[M+2H]/2
385	1627,6	815,2	[M+2H]/2
386	1627,6	814,9	[M+2H]/2
387	1626,6	814,9	[M+2H]/2
388	1626,6	814,8	[M+2H]/2

Tabla 6			
Comp. Nro.	Masa exacta	Masa observada	Observación
389	1627,6	815,1	[M+2H]/2
398	2081	695,2	[M+3H]/3
399	2067	690,4	[M+3H]/3
400	2069	691	[M+3H]/3
401	2171	725	[M+3H]/3
402	2171	724,8	[M+3H]/3
404	2081	1042,2	[M+2H]/2
405	2096,9	1050,2	[M+2H]/2
406	2483,2	829,4	[M+3H]/3
407	2499,1	834,4	[M+3H]/3
408	2069	1036,2	[M+2H]/2
416	2037	1020	[M+2H]/2
417	2862,2	955,7	[M+3H]/3
418	2814,2	939,9	[M+3H]/3
419	2069	1036,2	[M+2H]/2
420	2848,2	950,9	[M+3H]/3
421	2800,2	935,2	[M+3H]/3
422	2084,9	1044,2	[M+2H]/2
423	2028,9	1016,1	[M+2H]/2
424	2028,9	1016,1	[M+2H]/2
425	2573,2	1288,3	[M+2H]/2
428	2095	1049,1	[M+2H]/2
429	2099	1051	[M+2H]/2
430	2111	1057,1	[M+2H]/2
431	2083	1042,9	[M+2H]/2
432	2220,1	741,6	[M+3H]/3
434	2208,1	1105,6	[M+2H]/2
435	2069,9	691,5	[M+3H]/3
436	2084	695,7	[M+3H]/3
437	2083	1042,8	[M+2H]/2
438	2239,1	748	[M+3H]/3
439	2240	748,2	[M+3H]/3
440	1711,7	857,1	[M+2H]/2
441	1725,7	864,2	[M+2H]/2
442	2084	696,1	[M+3H]/3
443	2098	1050,6	[M+2H]/2
445	2253,1	1128,1	[M+2H]/2
446	2254,1	1128,6	[M+2H]/2

Tabla 6			
Comp. Nro.	Masa exacta	Masa observada	Observación
447	2141,0	1071,9	[M+2H]/2
448	2285,1	1142,8	[M+2H]/2
449	2569,2	1285,9	[M+2H]/2
450	3764,0	1256,3	[M+3H]/3

Ejemplo 3. Afinidad de unión de los péptidos de restos de direccionamiento a DLL3.

Determinación de la afinidad mediante resonancia de plasmón superficial (SPR).

La afinidad de unión y los parámetros cinéticos de unión a 25°C se determinaron utilizando el instrumento Biacore S200. El ligando diana se inmovilizó en un chip sensor SA
5 mediante captura con estreptavidina. Se estableció una superficie de referencia para la unión no específica y los cambios del índice de refracción. Para analizar la cinética de las interacciones, se inyectaron concentraciones variables de péptidos a un caudal de 50 µL/minuto utilizando un tampón de ejecución que contenía 20 mM de tampón de fosfato con 2,7 mM de KCl, 137 mM de NaCl y 0,05 % de tensioactivo P20. Las curvas de sensorgrama se ajustaron con el modelo de
10 unión 1:1, y los parámetros de afinidad y cinética se obtuvieron utilizando el software de evaluación Biacore S200 1,1,1 o Biacore Insight evaluation 4,0. Los datos K_D de los péptidos cíclicos SEQ ID NO se muestran en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7: Datos K_D	
SEQ ID NO.	K_D, nM (chip SA)
67	72
68	6,1
69	12
70	340
71	47
72	24
73	42
74	110
75	57
76	290
77	150
78	68
79	32
80	80
81	6,5
82	47
83	320
84	240

85	150
86	7,6
87	53
88	86
89	8,1

Se realizaron estudios SPR adicionales con los compuestos aquí descriptos utilizando el siguiente protocolo.

Procedimiento: La afinidad de unión y los parámetros cinéticos de unión a 25°C se determinaron utilizando el instrumento Biacore S200 o Biacore 8K. El ligando diana DLL3 humano biotinilado se inmovilizó en un chip sensor de estreptavidina. Se estableció una superficie de referencia para la unión inespecífica y los cambios del índice de refracción. Para el análisis de la cinética de las interacciones, se inyectaron concentraciones variables de muestras a un caudal de 100 µL/minuto utilizando un tampón de ejecución que contenía 20 mM de tampón de fosfato con 2,7 mM de KCl, 137 mM de NaCl, 0,05 % de tensioactivo P20 y 2 % de DMSO. Las curvas de sensorgrama se ajustaron con el modelo de unión 1:1, y los parámetros de afinidad y cinética se obtuvieron utilizando el software Biacore Insight evaluation 4,0.

La Tabla 8 muestra los valores de K_D obtenidos mediante el ensayo SPR para un grupo de compuestos seleccionados. En esta Tabla, "A" representa $K_D \leq 1,0$ nM; "B" representa $1,0$ nM $< K_D \leq 10$ nM; "C" representa 10 nM $< K_D \leq 100$ nM; "D" representa 100 nM $< K_D \leq 300$ nM.

Tabla 8: Valores K_D SPR	
Comp. Nro.	K_D SPR
1	B
2	B
7	C
9	D
10	D
11	B
13	C
14	C
15	B
24	C
25	C
26	C
27	C
32	C
33	C
36	C

Tabla 8: Valores K_D SPR	
Comp. Nro.	K_D SPR
37	C
38	C
39	C
41	C
42	C
43	C
44	B
46	C
49	B
50	B
51	B
52	C
53	C
71	D
72	D
94	A

Tabla 8: Valores K_D SPR	
Comp. Nro.	K_D SPR
95	D
120	D
153	A
214	D
215	C
236	A
247	A
248	A
249	A
250	B
253	A
254	A
300	A
301	A
302	A
303	A

Tabla 8: Valores K _D SPR	
Comp. Nro.	K _D SPR
304	B
305	A
306	A
307	B
309	A
310	A
311	A
312	A
314	A
315	A
316	A
317	A
318	A
319	A
320	A
321	A
322	A
323	A
324	A
325	A
327	A
328	A
331	D
333	D
334	C
335	B
336	B
337	B
338	B
339	B
340	B
341	B
343	C
377	B
378	B
379	A
380	A
381	A

Tabla 8: Valores K _D SPR	
Comp. Nro.	K _D SPR
382	C
383	D
384	C
385	C
386	D
387	C
388	D
389	D
398	A
399	A
400	A
401	B
402	D
404	A
405	A
406	A
407	A
408	A
416	A
417	A
418	A
419	A
420	A
421	A
422	A
423	D
424	A
425	A
428	A
429	A
430	A
431	A
432	A
434	A
435	A
436	A
437	A
438	A

Tabla 8: Valores K _D SPR	
Comp. Nro.	K _D SPR
439	A
440	C
441	C
443	A
445	A
447	A
448	A
449	A
450	A

Ejemplo 4. Unión celular, internalización y radiomarcaje de péptidos de restos de direccionamiento.

Procedimiento general de radiomarcaje de quelante-péptidos con [^{177}Lu]Lu.

El [^{177}Lu]LuCl₃ se recibió de los proveedores de solución de HCl. Por cada mCi de
5 [^{177}Lu]LuCl₃ añadido al vial de reacción (vial Eppendorf de 1,5 mL), se añadió tampón de acetato
de amonio (0,2 M, pH 4,9, 100 µL, que contenía 1 % p/v de ácido ascórbico y 6 % v/v de etanol)
y conjugado peptídico (1 nmol; también denominado en este documento "quelante-péptidos").
El pH de la solución se determinó en aproximadamente 5 utilizando tiras de pH. El vial de reacción
se incubó a 80°C, 700 RPM durante 17–20 minutos. Una muestra de la reacción se analizó
10 mediante RP-HPLC utilizando un instrumento HPLC Agilent Infinity II 1260 para determinar la
finalización de la reacción y la pureza radioquímica de los [^{177}Lu]Lu-quelante-péptidos.
Condiciones de HPLC: Columna Waters XBridge BEH C18, 130Å, 3,5 µm, 4,6 mm x 250 mm;
fase móvil: Solvente A = agua (con 0,1 % de ácido fórmico), solvente B = acetonitrilo (con 0,1 %
de ácido fórmico). Gradientes: 25–45 % B en 10 minutos, 45–65 % B en 12 minutos, 65–90 % en
15 6 minutos a un caudal de 0,5 mL/minutos. Se formularon cantidades necesarias del producto en
PBSA al 1 % para estudios celulares.

Procedimiento general de radiomarcaje de quelante-péptidos con [^{225}Ac]Ac.

Un conjugado peptídico (también denominado en el presente documento "quelante-
péptidos") de la presente divulgación se radioetiquetó con el isótopo [^{225}Ac]Ac en una reacción
20 que comprendía un tampón de acetato o equivalente con excipientes y etanol. La mezcla de
reacción se calentó para lograr el radioetiquetado; por ejemplo, la mezcla de reacción se calentó
a 90°C durante 15 minutos. El [^{225}Ac]Ac-quelante-péptido radiomarcado se diluyó hasta alcanzar
la concentración radiactiva deseada con un tampón de formulación que contenía excipientes
adicionales. Una muestra del producto [^{225}Ac]Ac-quelante-péptido radiomarcada se enriqueció
25 con DTPA, se analizó por RP-HPLC, y se recogieron fracciones cada 12 segundos. Una vez
alcanzado el equilibrio secular entre [^{225}Ac]Ac y sus isótopos descendientes (> 6 h después de la
recogida), las fracciones se analizaron mediante espectroscopia gamma, y los CPM resultantes
se representaron gráficamente en función del tiempo. Los datos de pureza radioquímica (% RCP)
se obtuvieron a partir de esta cromatografía reconstruida. Por ejemplo, los Compuestos 153 y
30 447 se radioetiquetaron y se caracterizaron con [^{225}Ac]Ac mediante este procedimiento.

Reactivos y materiales:

Reactivo/Material	Fabricante	Categoría Número
Medio RPMI 1640	Gibco	11875093
DMEM (1X)	Gibco	11965-084

Suero Bovino fetal	R&D Systems	S11195
Enzima TrypLE Select (1x)	Gibco	12563029
Versene (1X)	Thermo Fisher	15040-066
PBS pH 7,2	Gibco	10010001
Albúmina sérica bovina	Sigma Aldrich	A9576
Agua destilada	Gibco	15230162
PBS + 1 % Albúmina sérica bovina	In House	NA
Hidróxido de sodio (NaOH)	Thermo Fisher	A4782902
Glicina	Thermo Fisher	J61855-AP
Lavado ácido (Glicina + Agua)	Interno	NA
10 % NaOH (NaOH +Agua)	Interno	NA
Azul tripano	Gibco	15250061

Instrumentos:

Instrumento	Fabricante	Categoría Número
Cabina de bioseguridad	Thermo Scientific	1389-M
Incubadora	Thermo Scientific	381
Contador gamma	Perkin Elmer	2470
Agitador calefactor de bloque seco	Eppendorf	
Contador celular Countess	Thermo Fisher	A49893
Portaobjetos de cámara de recuento celular Countess	Thermo Fisher	C10283
Matraz tratado para cultivo de tejidos 175 cm ²	Falcon	353112
Matraz Bio Lite 75 cm ²	Thermo Fisher	130190

Método:

Preparación de las células.

El estudio se realizó con células SHP-77, CT26.WT, CT26.DLL3, y HEK293.DLL3 (Tabla

5 9).

Estudios de células adherentes: Las células se cultivaron en medios de cultivo apropiados (20 mL) en matraces T150 tratados con cultivo tisular a 37°C y 5 % de CO₂. Las células adherentes se desprendieron (60-70 % de confluencia) utilizando 5 mL de Versene a 37°C durante 3 minutos. Tras confirmar la viabilidad mediante Countess y recuento de células desprendidas mediante azul tripano, las células se centrifugaron a 4°C durante 5 minutos (1000 rpm). El sedimento celular obtenido se lavó una vez con PBS y se resuspendió en PBSA al 1 % para obtener la concentración celular deseada (5-25 millones de células/ mL).

Estudios con células en suspensión: Las células se cultivaron en medios de cultivo apropiados (20 mL) en matraces T150 tratados con cultivo tisular a 37°C y 5 % de CO₂. Tras confirmar la viabilidad y el recuento de las células desprendidas mediante azul tripano, se centrifugaron las células a 4°C durante 5 minutos (1000 rpm). El sedimento celular obtenido se

lavó una vez con PBS y se resuspendió en PBSA al 1 % para obtener la concentración celular deseada (5–25 millones de células/mL).

El número de células utilizadas para el ensayo osciló entre 5 y 25 millones de células/condición.

Tabla 9: Información de líneas celulares					
Nombre	Fuente	Catálogo Nro.	Modo de crecimiento	Condiciones de crecimiento	Medio de crecimiento
SHP-77	ATCC	CRL-2195	Suspensión/ Adherente	37°C; 5 % CO ₂	RPMI 1640+10 % FBS
CT-26. WT	ATCC	CRL-2638	Adherente	37°C; 5 % CO ₂	DMEM (Alta glucosa) +10 % FBS
CT-26.DLL3	Creative Biogene	CSC-R00602	Adherente	37°C; 5 % CO ₂	DMEM (Alta glucosa) +10 % FBS
HEK293.DLL3	Bio Intron		Adherente	37°C; 5 % CO ₂	DMEM (Alta glucosa) +10 % FBS

Ejecución del estudio.

Captación total: Las células se incubaron con 300 µL (0,8 µCi) del tampón de incubación (que contenía péptido radiomarcado [¹⁷⁷Lu]Lu-péptido de prueba) durante 1 hora a 37°C (Tabla 10). Luego de la incubación, las células se sedimentaron y se lavaron 2 veces con PBS+1 % BSA frío. El sobrenadante y los lavados se combinaron y se contaron juntos como "fracción no unida" en un contador gamma. A continuación, las células se resuspendieron en 300 µL de PBS al 1 % +1 %BSA y se contaron en el contador gamma como "fracción unida".

Internalización: Las células resuspendidas en 300 µL de PBSA al 1 % y contadas en el contador gamma como "fracción unida" se recogieron en un tubo Eppendorf de 1,5 mL y se sedimentaron. Las células sedimentadas se incubaron con 300 µL de 50 mM de glicina pH = 2,5 durante 3 minutos y luego se sedimentaron desechando el sobrenadante. Este proceso se repitió una vez más. Las células sedimentadas se lavaron con 300 µL de PBSA al 1 % frío y se resuspendieron luego en 300 µL de NaOH 0,3M. Esto se contó en el contador gamma como "fracción internalizada".

Tabla 10: Resumen de la condición experimental							
Nombre de célula	Adherente/ Suspensión / mixto	Método de disociación	Nro. células (Millón, M)	Medio de unión	Tiempo de incubación	Temp. incubación	Velocidad del termomezclador
SHP-77	Mixto	Versene	5-25M	1 % PBSA	1 h	37°C	700 rpm
CT26.WT	Adherente	Versene	5-25M	1 % PBSA	1 h	37°C	700 rpm
CT26.DLL3	Adherente	Versene	5-25M	1 % PBSA	1 h	37°C	700 rpm
HEK293.DLL3	Adherente	Versene	5-25M	1 % PBSA	1 h	37°C	700 rpm

Las células SHP-77 son células de SCLC no diseñadas, de origen humano.

Las células CT26.WT no expresan DLL3 y se utilizan como control negativo.

Las células CT26.DLL3 son células diseñadas para expresar DLL3.

HEK293.DLL3 son células diseñadas para expresar DLL3.

- 5 Las Tablas 11 y 12 a continuación muestran los datos del ensayo celular para un grupo de compuestos seleccionados. En estas Tablas, "A" representa $\% \leq 25$; "B" representa $25 < \% \leq 50$; "C" representa $\% > 50$.

Tabla 11: Datos celulares (CT26 DLL3)			
Comp. Nro.	Línea celular	% Unión	% Internalización (de la fracción unida)
254	CT26 DLL3	B	B
300	CT26 DLL3	B	B
302	CT26 DLL3	A	B
303	CT26 DLL3	A	C
315	CT26 DLL3	A	C
317	CT26 DLL3	A	C
318	CT26 DLL3	A	C
314	CT26 DLL3	B	B
316	CT26 DLL3	A	B
320	CT26 DLL3	A	B
249	CT26 DLL3	A	B
321	CT26 DLL3	A	C
324	CT26 DLL3	A	C
322	CT26 DLL3	A	C
323	CT26 DLL3	A	C
301	CT26 DLL3	B	B
94	CT26 DLL3	B	C

417	CT26 DLL3	B	B
-----	-----------	---	---

Tabla 12: Datos celulares (SHP-77)

Comp. Nro.	Línea celular	% Unión	% Internalización (de fracción unida)
302	SHP-77	B	B
303	SHP-77	B	B
315	SHP-77	B	B
317	SHP-77	A	B
318	SHP-77	B	C
314	SHP-77	B	B
316	SHP-77	B	C
320	SHP-77	A	B
249	SHP-77	A	B
321	SHP-77	B	C
324	SHP-77	B	B
322	SHP-77	A	B
323	SHP-77	A	B
153	SHP-77	C	C
236	SHP-77	C	C
445	SHP-77	C	C
442	SHP-77	C	C
447	SHP-77	C	C
448	SHP-77	C	C
449	SHP-77	C	C

Ejemplo 5. Biodistribución ex vivo.

Protocolos generales para estudios de biodistribución *ex vivo*.

Los ratones fueron inyectados por vía intravenosa (a través de la vena lateral de la cola) con una dosis en bolo de los péptidos radiomarcados para los estudios de biodistribución *ex vivo* cuando los volúmenes tumorales eran en el rango de 200–400 mm³ para los ratones xenoinjertados, y cuando la edad de los ratones era de 5–7 semanas, para los estudios con ratones sin injerto previo. Para evaluar la cantidad de radionúclido inyectada en ratones individuales, se analizó la jeringa en un calibrador de dosis antes y después de la inyección para [177Lu]Lu-péptido, luego se determinó la dosis inyectada a partir de la diferencia de peso y la concentración de la solución de radionucleido.

Se realizó la eutanasia de los ratones en puntos temporales predeterminados, y se resecaron tejidos seleccionados que se recogieron en tubos previamente pesados. Los tubos se volvieron a pesar después de la resección, y la diferencia dio el peso de cada tejido. La

radiactividad de cada tejido se midió con un contador gamma. Los recuentos se corrigieron respecto de la caída al tiempo de la inyección, y se calculó el porcentaje de actividad inyectada por gramo (% IA/g) para cada tejido en función de la actividad inyectada en cada ratón individual. La actividad inyectada se convirtió en recuentos en función de la sensibilidad del contador gamma. A continuación, los recuentos en el tejido se convirtieron en el porcentaje de actividad inyectada, y éste se dividió por la masa de tejido para obtener el % IA/g.

Tabla 13: Concentración de radiactividad (% IA/g) de los compuestos evaluados en diferentes órganos de ratones atímicos (*nude*) portadores de tumores SHP-77 (n = 3) a las 24 horas posinyección.

"A" representa $0 < \% \text{ IA/g} \leq 5$ en tumor; "B" representa $\% \text{ IA/g} > 5$ en tumor; "C" representa $0 < \% \text{ IA/g} \leq 10$ en riñón; "D" representa $\% \text{ IA/g} > 10$ en riñón.

Comp. Nro.	Etiquetado	Captación tumoral (% IA/g)	Captación renal (% IA/g)
236	[¹⁷⁷ Lu]Lu	B	C
249	[¹⁷⁷ Lu]Lu	A	C
254	[¹⁷⁷ Lu]Lu	A	D
300	[¹⁷⁷ Lu]Lu	A	C
301	[¹⁷⁷ Lu]Lu	A	C
314	[¹⁷⁷ Lu]Lu	A	C
315	[¹⁷⁷ Lu]Lu	A	C
316	[¹⁷⁷ Lu]Lu	A	D
317	[¹⁷⁷ Lu]Lu	A	D
318	[¹⁷⁷ Lu]Lu	A	D
320	[¹⁷⁷ Lu]Lu	A	D
321	[¹⁷⁷ Lu]Lu	A	D
322	[¹⁷⁷ Lu]Lu	A	D
323	[¹⁷⁷ Lu]Lu	A	D
417	[¹⁷⁷ Lu]Lu	B	D
437	[¹⁷⁷ Lu]Lu	B	C
442	[¹⁷⁷ Lu]Lu	B	C
443	[¹⁷⁷ Lu]Lu	B	C
445	[¹⁷⁷ Lu]Lu	B	C
447	[¹⁷⁷ Lu]Lu	B	C

Ejemplo 6. Estructura cristalina de rayos X de un compuesto ejemplar con DLL3.

Se determinó la estructura cristalina de rayos X de un compuesto ejemplar de la divulgación unido a DLL3. Se expresó y se purificó un fragmento de DLL3 a partir de células HEK 293 para realizar estudios de afinidad de unión y formación de cristales. Se empleó la

siguiente secuencia de aminoácidos de DLL3, correspondiente a los aminoácidos 27–215 de la DLL3 WT:

AGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAESPICALGAALS
ARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIETWREELGDQIGGPAWSLLARVA
5 GRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRGPGPLRPCA
PLEDECEHHHHHH (SEQ ID NO: 90).

ELISA:

La actividad de unión a péptidos de la proteína DLL3 para cristalografía se determinó en ELISA utilizando anticuerpos anti-DOTA y péptidos que contenían DOTA.

10 La proteína humana recombinante DLL3 aa27–215 se expresó y se purificó a partir de medios de cultivo de células HEK293 hasta alcanzar una homogeneidad >95 % tanto en SDS–PAGE como en SEC (BioIntron, Shanghai, China). El anticuerpo anti-DOTA (expresado en células HEK293 en BioIntron) se recubrió en una placa de 96 pocillos a 2 µg/mL, 100 µL/pocillo en tampón de recubrimiento A (todos los tampones ELISA se
15 incluyeron en el kit de tampones ELISA, Invitrogen, cat. nro.: CNB0011). Las placas se incubaron toda la noche en la oscuridad a 4°C y después se lavaron tres veces con tampón de lavado ELISA. A continuación, las placas se bloquearon con 200 µL de tampón de bloqueo durante 2 horas a 25°C con agitación a 300 rpm en un agitador de placas. Se eliminó el tampón de bloqueo, y las placas se lavaron tres veces con 200 µL
20 de tampón de lavado. Se añadieron 100 µL de tampón de ensayo ELISA en cada pocillo. Los péptidos de unión a DLL3 con DOTA en solución DMSO se añadieron a los pocillos utilizando el dispensador HP D300e, y la concentración final de péptidos en la solución osciló entre 100 nM y 1,69 pM. Las placas se incubaron a 25°C durante 1 hora con agitación. A continuación, las placas se lavaron tres veces con 200 µL de tampón
25 de lavado. Se añadieron 2 µg/mL de DLL3 aa27–215 en tampón de bloqueo, y las placas se incubaron a 25°C durante 1 hora con agitación. A continuación, las placas se lavaron tres veces con 200 µL de tampón de lavado. Anti-His–HRP (clon AD1.1.10, Invitrogen, cat. Nro: MA180218) se añadió a los pocillos, y las placas se incubaron durante 1 hora a 25°C con agitación. Las placas se lavaron tres veces con 200 µL de
30 tampón de lavado y se revelaron con sustrato TMB durante 15 minutos a 25°C. La reacción se detuvo con ácido sulfúrico 1 M, y las placas se leyeron en el lector de

placas Hidex Sense a una D. O. de 450 nm. La CE₅₀ de los péptidos que se unen a DLL3 aa27–215 se determinó utilizando el software GraphPad (véase la Fig. 1).

Cristalización.

La proteína purificada se utilizó en ensayos de cristalización empleando tanto un cribado estándar con aproximadamente 1200 condiciones diferentes, como condiciones de cristalización identificadas a partir de datos bibliográficos. Las condiciones obtenidas inicialmente se optimizaron utilizando estrategias estándares, variando sistemáticamente los parámetros que influyen críticamente en la cristalización, tales como la temperatura, la concentración de proteína, la relación de caída y otros. Estas condiciones también se refinaron variando sistemáticamente el pH o las concentraciones de precipitante.

Recogida y procesamiento de datos.

Se estableció un crioprotocolo utilizando los protocolos estándares PROTEROS. Los cristales se congelaron rápidamente y se midieron a una temperatura de 100 K. Los datos de difracción de rayos X se recogieron a partir de cristales complejos de DLL3 con el ligando de **Comp. Nro. 94** en la Instalación Europea de Radiación Sincrotrónica (ESRF, Grenoble, Francia) utilizando condiciones criogénicas. Los cristales pertenecen al grupo espacial P 2₁ 2₁ 2₁. Los datos se procesaron con los programas autoPROC, XDS y autoPROC, AIMLESS.

Tabla 14: Estadísticas de recogida y procesamiento de datos para Comp. Nro. 94	
Ligando	Comp. Nro. 94
Fuente de rayos X	ID29 (ESRF ¹)
Longitud de onda [Å]	0,8856
Detector	Dectris EIGER2 CdTe 16M
Temperatura [K]	100
Grupo espacial	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Célula: a; b; c; [Å]	49,21; 63,87; 136,56
α; β; γ; [°]	90,0; 90,0; 90,0
Resolución [Å]	2,49 (2,72–2,49)
Reflexiones únicas	11083 (554)
Multiplicidad	8,1 (9,4)
Completitud esférica [%]	70,7 (15,6)
Completitud elipsoidal [%]	89,5 (49,7)
R _{pim} [%] ⁶	7,7 (65,5)
R _{sym} [%] ³	20,8 (192,5)
R _{meas} [%] ⁴	22,3 (203,7)
CC1/2 [%]	96,80 (33,60)
Medio(I)/sd ⁵	7,2 (1,4)

¹ Instalación Europea de Radiación Sincrotrónica (ESRF, Grenoble, Francia)

² Los valores entre paréntesis se refieren a la bandeja de mayor resolución.

$$R_{sym} = \frac{\sum_h \sum_i^{n_h} |\hat{I}_h - I_{h,i}|}{\sum_h \sum_i^{n_h} I_{h,i}} \quad \text{con} \quad \hat{I}_h = \frac{1}{n_h} \sum_i^{n_h} I_{h,i}$$

3

donde $I_{h,i}$ es el valor de intensidad de la i ésima medición de h .

$$R_{meas} = \frac{\sum_h \sqrt{\frac{n_h}{n_h - 1}} \sum_i^{n_h} |\hat{I}_h - I_{h,i}|}{\sum_h \sum_i^{n_h} I_{h,i}} \quad \text{con} \quad \hat{I}_h = \frac{1}{n_h} \sum_i^{n_h} I_{h,i}$$

4

donde $I_{h,i}$ es el valor de intensidad de la i ésima medición de h .

5 ⁵ calculado a partir de reflexiones independientes.

$$R_{pim} = \frac{\sum_h \sqrt{1/(N-1)} |I_{hl} - \langle I_h \rangle|}{\sum_h \langle I_h \rangle}$$

⁶ Indicación de precisión

Modelización y refinamiento de estructuras.

La información de fase necesaria para determinar y analizar la estructura que se obtuvo mediante sustitución molecular. Como modelo de búsqueda se utilizó el modelo AlphaFold (AF–Q9NYJ7–F1) del dominio C2 de DLL3.

La construcción y el perfeccionamiento posteriores del modelo se realizaron siguiendo protocolos estándar con COOT y el paquete de software CCP4, respectivamente. Para el cálculo del factor R libre, una medida para validar de forma cruzada la corrección del modelo final, se excluyeron del procedimiento de refinamiento alrededor del 5,3 % de las reflexiones medidas (véase la Tabla 15).

Se aplicaron restricciones NCS locales generadas automáticamente (palabra clave "ncsr local" de las versiones REFMAC5 más recientes).

La parametrización del ligando y la generación de los archivos de biblioteca correspondientes se llevaron a cabo con GRADE (Global Phasing Limited).

El modelo de agua se construyó con el algoritmo "Find waters" de COOT colocando moléculas de agua en los picos del mapa $F_o - F_c$ contorneado a 3.0, seguido de un refinamiento

con REFMAC5 y comprobando todas las aguas con la herramienta de validación de COOT. Los criterios para la lista de aguas sospechosas fueron: Factor B superior a 80 Å², mapa 2F_o-F_c inferior a 1,2 σ, distancia al contacto más cercano inferior a 2,3 Å o superior a 3,5 Å. Las moléculas de agua sospechosas y las que se encontraban en el sitio de unión del ligando (distancia al ligando inferior a 10 Å) se comprobaron manualmente.

El gráfico de Ramachandran del modelo final calculado con Molprobitry muestra 97,34 % de todos los residuos en la región favorecida y 2,33 % en la región permitida. Molprobitry se describe con más detalle en Chen et al. (Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2010. 66(Pt 1): 12–21), incorporada aquí por referencia. El residuo Ile135(B) es un valor atípico en el gráfico de Ramachandran. Está definido por la densidad electrónica, o no pudo modelarse con otra conformación sensible. Las estadísticas de la estructura final y del proceso de refinamiento figuran en la Tabla 15.

Tabla 15. Estadísticas de refinamiento para Comp. Nro. 94	
Ligando	Comp. Nro. 94
Resolución [Å]	57,92–2,49
Número de reflexiones (trabajo/prueba)	10499 / 584
R _{cryst} [%]	21,7
R _{libre} [%] ²	26,7
Número total de átomos:	
- proteína	2330
- Agua	57
- Ligando	292
- Calcio	2
Factores B promedio	
- Proteína	50,8
- Ligando	51,7
- Agua	38,6
- Otros átomos	52,2
Desviación de la geometría ideal: ³	
- Longitudes de enlace [Å]	0,004
- Ángulos de enlace [°]	1,38
- B enlazados [Å ²] ⁴	2,0
Gráfico de Ramachandran: ⁵	
- Favorecido [%]	97,34
- Permitido [%]	2,33
- Valores atípicos [%]	0,33
Puntuación MolProbity ⁵	1,20
Puntuación de choque Molprobity ⁵	0,81
Notas:	

¹ Valores definidos en REFMAC5, sin corte sigma

² El conjunto de pruebas contiene 5,3 % de las reflexiones medidas

³ Desviaciones cuadráticas medias de los valores objetivo geométricos

⁴ Calculado con MOLEMAN

⁵ Calculado con Molprobit

La variante de proteína de DLL3 para el análisis de la estructura comprendía los residuos 27 a 215, p. ej., el dominio C2 (residuos 27 – 175) y el dominio DSL (residuos 176 – 215), tal y como se anota en UniProt Q9NYJ7. Los residuos ordenados incluyen Ala27 a Thr188, por ejemplo, una gran parte del dominio DSL permanece desordenada.

5 La estructura del dominio C2 DLL3 en complejo con **Comp. Nro. 94** mostró el pliegue de un sándwich beta similar a una inmunoglobulina. El compuesto se unió a la cara expuesta al solvente de una lámina beta.

Había dos monómeros en la unidad asimétrica con básicamente la misma conformación general. El modelo comprende los residuos Ala27 a Thr188. Algunas regiones de bucles cortos
10 no estaban totalmente definidas por la densidad electrónica y, por tanto, no se han incluido en el modelo (Tabla 15).

Los residuos de aminoácidos que forman el sitio de unión del ligando y el ligando estaban bien definidos en el mapa de densidad electrónica. Los datos de difracción de rayos X interpretados mostraron un modo de unión claro, así como la orientación y conformación del
15 ligando unido a su sitio de unión.

En función de una distancia inferior a 3,5 Å de los átomos donante y aceptor, se identificaron nueve enlaces de hidrógeno específicos del **Comp. Nro. 94**, concretamente a los átomos de la cadena principal de Ala81, Leu83, Gly106 y Ala85, así como a los átomos de la cadena lateral de Arg61. Todos los átomos implicados en estos enlaces de hidrógeno están bien
20 definidos por la densidad electrónica.

Los siguientes residuos se encontraron en las proximidades del ligando con una distancia máxima de 3,9 Å Phe59, Phe60, Arg61, Val62, Cys63, Cys77, Ala81, Ala82, Leu83, Ser84, Ala85, Arg86, Gly106, Leu107, Leu108, Ile123, Glu125, Trp127 y Trp140. Los aminoácidos del **Comp. Nro. 94** que formaron contactos con DLL3 fueron Trp en la posición 1, tBuAla en la posición 3
25 (un derivado de alanina), 2Nal en la posición 7 (un derivado de alanina) y Trp en la posición 11.

El alcance del objeto de asunto divulgado no debe limitarse a las formas de realización y los ejemplos específicos descritos en el presente documento. De hecho, diversas modificaciones de la divulgación, además de las descritas, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras que la acompañan. Dichas

modificaciones se incluyen en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las referencias (por ejemplo, publicaciones o patentes o solicitudes de patentes) citadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad y a todos los efectos en la misma medida que si se indicara específica e individualmente que cada referencia individual (por ejemplo, publicación o patente o solicitud de patente) se incorpore por referencia en su totalidad a todos los efectos. Otras formas de realización están comprendidas en las reivindicaciones siguientes.