ENLAZADORES SIN RASTRO Y CONJUGADOS DE PROTEÍNAS DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos No. 62/872,229, presentada el 9 de julio de 2019; solicitud provisional de los Estados Unidos No. 62/937,721, presentada el 19 de noviembre de 2019; solicitud de patente PCT No. PCT/US2019/012786, titulada Esteroides y conjugados de anticuerpos de la misma, que se presentó el 8 de enero de 2019; y la solicitud de patente de Estados Unidos No. 16/243.020, titulada Esteroides y Anticuerpos Conjugados de los mismos, que también se presentó el 8 de enero de 2019. El contenido de cada solicitud de patente prioritaria se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] En el presente documento se proporcionan nuevos enlazadores sin rastro y sus conjugados de proteínas, y métodos para tratar una variedad de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen la administración de compuestos o cargas útiles mediante enlazador-cargas útiles sin rastro y sus conjugados de proteínas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] Los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) son anticuerpos que están unidos covalentemente a fármacos de molécula pequeña biológicamente activos, a menudo denominados cargas útiles, combinando así la especificidad dirigida de los anticuerpos con el modo de acción y la potencia de los fármacos de molécula pequeña. La utilidad terapéutica de los ADCs se ha validado en el tratamiento del cáncer y es un importante foco de estudio en curso. ADCETRIS® (bentruximab vedotin) y KADCYLA® (ado-trastuzumab emtansine) son ADCs aprobados para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, y varios otros ADCs se encuentran actualmente en desarrollo clínico.

[0004] Los glucocorticoides (GCs) son esteroides de molécula pequeña que se unen a los receptores de glucocorticoides (GRs) y se usan en terapias antiinflamatorias e inmunosupresoras. Sin embargo, debido a la expresión ubicua de los receptores de glucocorticoides en muchos tipos de células, los tratamientos con glucocorticoides se ven comprometidos por toxicidades en la mayoría de los sistemas de órganos. Por lo tanto, existe la necesidad tanto de nuevos glucocorticoides como de nuevas terapias que minimicen los efectos secundarios que surgen de la administración de glucocorticoides, particularmente los que surgen de la activación de receptores de glucocorticoides en células no objetivo. La presente invención proporciona soluciones a las necesidades antes mencionadas, así como a

otras necesidades no satisfechas en el campo al que pertenece la presente invención. En la presente invención se incluyen conjugados anticuerpo-fármaco que comprenden cargas útiles de glucocorticoides.

[0005] El Receptor X de Hígado (LXR) incluye LXRα y LXRβ que son factores de transcripción dependientes de ligando que controlan la expresión de genes implicados en la homeostasis de colesterol, lípidos y glucosa, inflamación e inmunidad innata. LXRα se expresa en gran medida en hígado, intestino, tejido adiposo y macrófagos diferenciados; y LXRβ se expresa de forma ubicua. Los LXRs tienen varias funciones biológicas que incluyen (i) estimular la expresión de transportadores de colesterol, por ejemplo, ABCA1 y ABCG1, los cuales median el flujo de salida de colesterol celular; y (ii) regular negativamente la expresión del gen inflamatorio de los macrófagos mediante la represión de la activación de NF-kB. Los LXRs también se han implicado en la aterosclerosis, los trastornos proliferativos, los trastornos neurodegenerativos y la inflamación. El desarrollo de ADC que comprenden moduladores de LXR permitiría la modulación de LXR específica de objetivo, evitando así los efectos secundarios causados por la modulación de LXR fuera del objetivo. Además, tales ADCs proporcionarían una modulación mejorada de los objetivos biológicos, una biodisponibilidad mejorada y una ventana terapéutica mejorada. Por lo tanto, existe una necesidad

continua de tratamientos efectivos de, por ejemplo, enfermedades metabólicas usando ADCs de molécula pequeña de moduladores de LXR.

[0006] Los enlazadores unen covalentemente la porción de carga útil, por ejemplo, un agente terapéutico de molécula pequeña de un ADC a su anticuerpo. Un desafío significativo en el diseño de enlazadores es encontrar restos que mantengan la carga útil unida de manera estable al anticuerpo durante el almacenamiento, formulación, administración y circulación de plasma en el paciente, pero que permitan una liberación eficiente cuando el anticuerpo se una a su objetivo, que permitan una conjugación fácil a la carga útil en condiciones de síntesis, y que permitan la liberación de la carga útil prevista sin alterar la estructura. Existe una necesidad continua de enlazadores que posean estos y otros atributos.

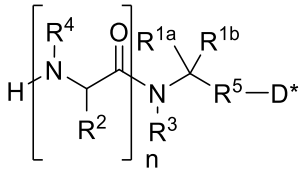
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[0007] En el presente documento se proporcionan nuevos enlazadores sin rastro y sus conjugados de proteínas, y métodos para tratar una variedad de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen la administración de compuestos o cargas útiles mediante enlazador-cargas útiles sin rastro y sus conjugados de proteínas. En este documento se incluyen enlazadores que se unen con un grupo hidroxilo de una carga útil y permiten la liberación de la carga útil en condiciones

apropiadas con su grupo hidroxilo intacto.

[0008] En el presente documento se proporcionan compuestos, composiciones y métodos útiles para tratar, por ejemplo, enfermedades inflamatorias y trastornos autoinmunes, o controlar los síntomas de cualquier enfermedad, trastorno o afección asociados con el receptor de glucocorticoides, la unión de glucocorticoides y/o la señalización del receptor de glucocorticoides; y/o dislipidemia, una enfermedad metabólica, inflamación o enfermedad neurodegenerativa, en un sujeto.

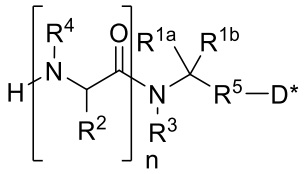
[0009] En una modalidad, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno es además unido a **R^3** para formar un heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; **R^2** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R^2** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^3** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde

cuando **R³** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R¹ᵃ** o **R²** para formar el heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; **R⁴** es hidrógeno o alquilo; **R⁵** es oxígeno, N**R⁶** o azufre; **R⁶** es hidrógeno o alquilo; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis.

[0010] En una modalidad, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I:

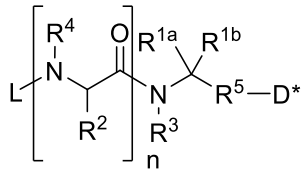


(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde **R¹ᵃ** y **R¹ᵇ** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R¹ᵃ** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno es además unido a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R²** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R²** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R³** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R³** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o

heteroalquileno se une además a **R^{1a}** o **R^2** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^4** es hidrógeno o alquilo; **R^5** es oxígeno, N**R^6** o azufre; **R^6** es hidrógeno o alquilo; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco.

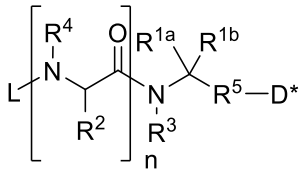
[0011] En otra modalidad, se proporcionan compuestos de enlazador-carga útil que tienen la estructura de la Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde **L** es un enlazador que comprende un resto reactivo con un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; **R^2** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R^2** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^3** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde

cuando **R**^{3} es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R**^{1a} o **R**^{2} para formar el heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; **R**^{4} es hidrógeno o alquilo; **R**^{5} es oxígeno, N**R**^{6} o azufre; **R**^{6} es hidrógeno o alquilo; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis.

[0012] En otra modalidad, se proporcionan enlazador-cargas útiles que tienen la estructura de la Fórmula II:

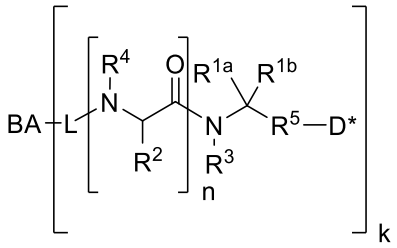


(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde **L** es un enlazador que comprende un resto reactivo con un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; **R**^{1a} y **R**^{1b} son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R**^{1a} es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R**^{3} para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R**^{2} es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R**^{2} es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R**^{3} para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R**^{3} es hidrógeno, alquilo,

alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R³** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R¹ᵃ** o **R²** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R⁴** es hidrógeno o alquilo; **R⁵** es oxígeno, N**R⁶** o azufre; **R⁶** es hidrógeno o alquilo; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis.

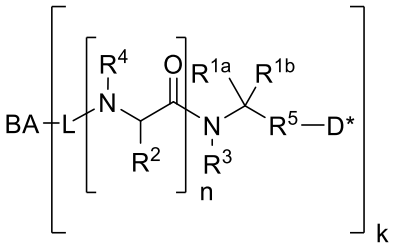
[0013] En otra modalidad, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la Fórmula III:



en donde **L** es un enlazador; **BA** es un agente de unión; **R¹ᵃ** y **R¹ᵇ** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R¹ᵃ** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R³** para formar un heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; **R²** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R²** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R³** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R³** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o

heteroalquileno se une además a **R^{1a}** o **R^2** para formar el heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; **R^4** es hidrógeno o alquilo; **R^5** es oxígeno, N**R^6** o azufre; **R^6** es hidrógeno o alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; n es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis; y **k** es un número entero de uno a treinta.

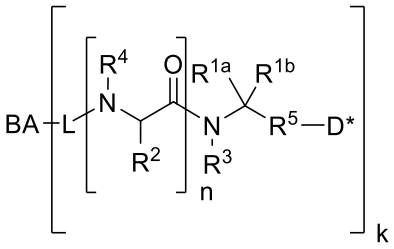
[0014] En otra modalidad, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la Fórmula III:



en donde **L** es un enlazador; **BA** es un agente de unión; **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; **R^2** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R^2** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^3** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^3** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^{1a}** o **R^2** para formar el

heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; **R^4** es hidrógeno o alquilo; **R^5** es oxígeno, N**R^6** o azufre; **R^6** es hidrógeno o alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo antiinflamatorio que comprende hidroxilo, amino o tiol; **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis; y **k** es un número entero de uno a treinta.

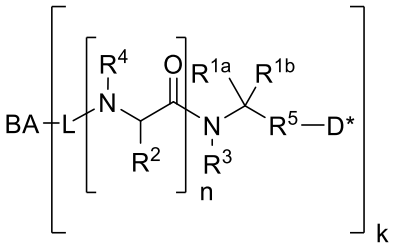
[0015] En otra modalidad, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la Fórmula III:



en donde **L** es un enlazador que comprende PAB o PABC; **BA** es un agente de unión; **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; **R^2** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R^2** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^3** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^3** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además

a **R^{1a}** o **R^2** para formar el heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; **R^4** es hidrógeno o alquilo; **R^5** es oxígeno, N**R^6** o azufre; **R^6** es hidrógeno o alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis; y **k** es un número entero de uno a treinta.

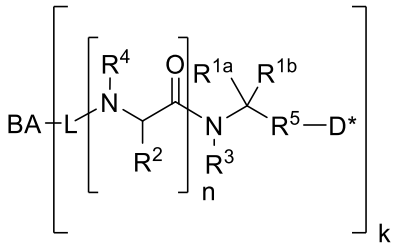
[0016] En otra modalidad, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la Fórmula III:



en donde **L** es un enlazador; **BA** es un agente de unión; **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; **R^2** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R^2** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^3** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^3** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^{1a}** o **R^2** para formar el

heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; **R^4** es hidrógeno o alquilo; **R^5** es oxígeno, N**R^6** o azufre; **R^6** es hidrógeno o alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; n es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis; en donde la conjugación de **L** a **BA** se selecciona del grupo que consiste en un residuo de química de clic, un residuo de amida y un residuo que comprende dos residuos de cisteína de un solo **BA** que están químicamente unidos a **L**; y **k** es un número entero de uno a treinta.

[0017] En otra modalidad, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la Fórmula III:



(III)

en donde **L** es un enlazador; **BA** es un agente de unión; **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^2** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R^2** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar

un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando $\mathbf{R^3}$ es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a $\mathbf{R^{1a}}$ o $\mathbf{R^2}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno o alquilo; $\mathbf{R^5}$ es oxígeno, N$\mathbf{R^6}$ o azufre; $\mathbf{R^6}$ es hidrógeno o alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis; y **k** es un número entero de uno a treinta.

[0018] En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la señalización del receptor de glucocorticoides en un sujeto que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, enlazador-carga útil, conjugado anticuerpo-fármaco, composición farmacéutica y/o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0019] En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar la dislipidemia, una enfermedad metabólica, inflamación o una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, enlazador-carga útil, conjugado anticuerpo-fármaco, composición farmacéutica y/o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0020] En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar la dislipidemia en un sujeto que comprenden administrar

al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, enlazador-carga útil, conjugado anticuerpo-fármaco, composición farmacéutica y/o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0021] En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad metabólica en un sujeto que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, enlazador-carga útil, conjugado anticuerpo-fármaco, composición farmacéutica y/o combinaciones de los mismos, como se describe Aquí en.

[0022] En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar la inflamación en un sujeto que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, enlazador-carga útil, conjugado anticuerpo-fármaco, composición farmacéutica y/o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

[0023] En otra modalidad, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, enlazador-carga útil, conjugado anticuerpo-fármaco, composición farmacéutica y/o combinaciones de los mismos, como se describe en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0024] Las figuras 1, 2, 2A, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8B y 9

muestran esquemas de química sintética para cargas útiles, profármacos, enlazadores sin rastro, cargas útiles enlazadoras sin rastro y conjugados de proteínas de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

[0025] Cuando se hace referencia a los compuestos proporcionados en el presente documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término proporcionado en este documento, estas Definiciones prevalecen a menos que se indique lo contrario.

[0026] Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a un resto de radical hidrocarbonado monovalente y saturado. El alquilo está opcionalmente sustituido y puede ser lineal, ramificado o cíclico (es decir, cicloalquilo). Alquilo incluye, pero no se limita a, aquellos radicales que tienen 1-20 átomos de carbono, es decir, alquilo de C_1-C_{20}; 1-12 átomos de carbono, es decir, alquilo de C_{1-12}; 1-8 átomos de carbono, es decir, alquilo de C_{1-8}; 1-6 átomos de carbono, es decir, alquilo de C_{1-6}; y 1-3 átomos de carbono, es decir,

alquilo de C_{1-3}. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *i*-butilo, un resto pentilo, un resto hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un resto pentilo incluye, pero no se limita a, *n*-pentilo e *i*-pentilo. Un resto hexilo incluye, pero no se limita a, *n*-hexilo.

[0027] Como se usa en este documento, "alquileno" se refiere a un grupo alquilo divalente. A menos que se especifique lo contrario, alquileno incluye, pero no se limita a, 1-20 átomos de carbono. El grupo alquileno está opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento por alquilo. En algunas modalidades, el alquileno no está sustituido. Los ejemplos de restos alquileno incluyen $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, y similares.

[0028] Como se usa en este documento, "heteroalquileno" se refiere a un grupo alquilo divalente en donde uno o más átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo. A menos que se especifique lo contrario, heteroalquileno incluye, pero no se limita a, 1-20 átomos en total (es decir, carbonos y heteroátomos). El grupo heteroalquileno está opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento por alquilo. En algunas modalidades, el heteroalquileno no está sustituido. En algunas modalidades, los heteroátomos contemplados dentro de los restos de heteroalquileno incluyen

oxígeno, nitrógeno, azufre (es decir, que incluye sulfóxido, sulfito, sulfato y sulfona), silicio y fósforo (es decir, que incluyen fosfito y fosfato) y/o combinaciones de los mismos. Las modalidades ejemplares no limitantes de restos heteroalquileno incluyen $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$,$-CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_2-$ y similares; $-CH_2NR-$, $-CH_2NRCH_2-$, $-CH_2NRCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2NRCH_2-$ y similares; y $-CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$,$-CH_2SCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_2-$ y similares.

[0029] La designación de un aminoácido o residuo de aminoácido sin especificar su estereoquímica pretende abarcar la forma L del aminoácido, la forma D del aminoácido o una mezcla racémica de los mismos.

[0030] Como se usa en este documento, "haloalquilo" se refiere a alquilo, como se define anteriormente, en donde el alquilo incluye al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, por ejemplo, flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CCl_2F$, $-CHF_2$ y $-CCl_3$.

[0031] Como se usa en este documento, "alquenilo" se refiere a un resto de radical hidrocarburo monovalente que contiene al menos dos átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. El alquenilo está opcionalmente sustituido y puede ser lineal, ramificado o cíclico. Alquenilo incluye, pero no se limita a, aquellos radicales que tienen 2-20 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C_{2-20}; 2-12 átomos

de carbono, es decir, alquenilo de C_{2-12}; 2-8 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C_{2-8}; 2-6 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C_{2-6}; y 2-4 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C_{2-4}. Los ejemplos de restos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, vinilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo.

[0032] Como se usa en este documento, "alquinilo" se refiere a un resto de radical hidrocarburo monovalente que contiene al menos dos átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono. El alquinilo está opcionalmente sustituido y puede ser lineal, ramificado o cíclico. Alquinilo incluye, pero no se limita a, aquellos radicales que tienen 2-20 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C_{2-20}; 2-12 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C_{2-12}; 2-8 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C_{2-8}; 2-6 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C_{2-6}; y 2-4 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C_{2-4}. Los ejemplos de restos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo y butinilo.

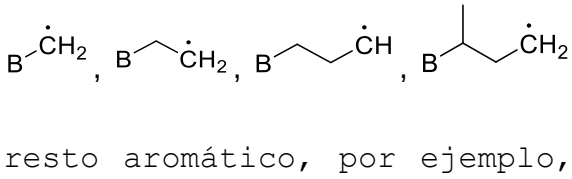
[0033] Como se usa en este documento, "alcoxi" se refiere a un resto de radical hidrocarbonado monovalente y saturado en donde el hidrocarburo incluye un enlace sencillo a un átomo de oxígeno y en donde el radical está localizado en el átomo de oxígeno, por ejemplo, CH_3CH_2-O· para etoxi. Los sustituyentes alcoxi se unen al compuesto que sustituyen a través de este átomo de oxígeno del sustituyente alcoxi. El alcoxi está opcionalmente sustituido y puede ser lineal, ramificado o

cíclico, es decir, cicloalcoxi. Alcoxi incluye, pero no se limita a, aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-20}; 1-12 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-12}; 1-8 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-8}; 1-6 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-6}; y 1-3 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-3}. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, *t*-butoxi, *i*-butoxi, un resto pentoxi, un resto hexoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi y ciclohexoxi.

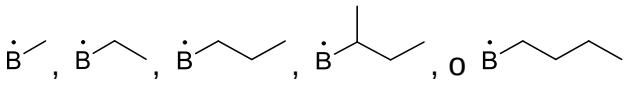
[0034] Como se usa en el presente documento, "haloalcoxi" se refiere a alcoxi, como se definió anteriormente, en donde el alcoxi incluye al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, por ejemplo, F, Cl, Br o I.

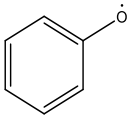
[0035] Como se usa en este documento, "arilo" se refiere a un resto monovalente que es un radical de un compuesto aromático en donde los átomos del anillo son átomos de carbono. El arilo está opcionalmente sustituido y puede ser monocíclico o policíclico, por ejemplo, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a, los que tienen de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo, es decir, arilo de C_{6-20}; 6 a 15 átomos de carbono en el anillo, es decir, arilo de C_{6-15}, y 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, es decir, arilo de C_{6-10}. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo,

antrilo, fenantrilo y pirenilo.

[0036] Como se usa en este documento, "arilalquilo" se refiere a un resto monovalente que es un radical de un compuesto alquilo, en donde el compuesto alquilo está sustituido con un sustituyente aromático, es decir, el compuesto aromático incluye un enlace sencillo a un grupo alquilo y en donde el radical está localizado en el grupo alquilo. Un grupo arilalquilo se une a la estructura química ilustrada a través del grupo alquilo. Un arilalquilo puede estar representado por la estructura, por ejemplo,  , o , en donde B es un resto aromático, por ejemplo, arilo o fenilo. El arilalquilo está opcionalmente sustituido, es decir, el grupo arilo y/o el grupo alquilo pueden estar sustituidos como se describe en el presente documento. Los ejemplos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo.

[0037] Como se usa en este documento, "alquilarilo" se refiere a un resto monovalente que es un radical de un compuesto de arilo, en donde el compuesto de arilo está sustituido con un sustituyente de alquilo, es decir, el compuesto de arilo incluye un enlace sencillo a un grupo alquilo y en donde el radical está localizado en el grupo arilo. Un grupo

alquilarilo se une a la estructura química ilustrada a través del grupo arilo. Un alquilarilo puede estar representado por la estructura, por ejemplo,  , en donde B es un resto aromático, por ejemplo, fenilo. El alquilarilo está opcionalmente sustituido, es decir, el grupo arilo y/o el grupo alquilo pueden estar sustituidos como se describe en el presente documento. Los ejemplos de alquilarilo incluyen, pero no se limitan a, toluilo.

[0038] Como se usa en este documento, "ariloxi" se refiere a un resto monovalente que es un radical de un compuesto aromático en donde los átomos del anillo son átomos de carbono y en donde el anillo está sustituido con un radical de oxígeno, es decir, el compuesto aromático incluye un enlace sencillo a un átomo de oxígeno y en donde el radical está localizado en el átomo de oxígeno, por ejemplo,  para fenoxi. Los sustituyentes ariloxi se unen al compuesto que sustituyen a través de este átomo de oxígeno. El ariloxi está opcionalmente sustituido. Ariloxi incluye, pero no se limita a, aquellos radicales que tienen de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo, es decir, ariloxi de C_{6-20}; 6 a 15 átomos de carbono en el anillo, es decir, ariloxi de C_{6-15}, y 6 a 10 átomos de carbono

en el anillo, es decir, ariloxi de C_{6-10}. Los ejemplos de restos ariloxi incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, naftoxi y antroxi.

[0039] Como se usa en este documento, "arileno" se refiere a un resto divalente de un compuesto aromático en donde los átomos del anillo son solo átomos de carbono. El arileno está opcionalmente sustituido y puede ser monocíclico o policíclico, por ejemplo, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos de restos de arileno incluyen, pero no se limitan a, los que tienen de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo, es decir, arileno de C_{6-20}; 6 a 15 átomos de carbono en el anillo, es decir, arileno de C_{6-15}, y 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, es decir, arileno de C_{6-10}.

[0040] Como se usa en este documento, "heteroalquilo" se refiere a un alquilo en donde uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Como se usa en este documento, "heteroalquenilo" se refiere a un alquenilo en donde uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Como se usa en este documento, "heteroalquinilo" se refiere a un alquinilo en donde uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Los heteroátomos adecuados incluyen, pero no se limitan a, átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de restos heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, aminoalquilo,

sulfonilalquilo y sulfinilalquilo. Los ejemplos de restos heteroalquilo también incluyen, pero no se limitan a, metilamino, metilsulfonilo y metilsulfinilo.

[0041] Como se usa en este documento, "heteroarilo" se refiere a un resto monovalente que es un radical de un compuesto aromático en donde los átomos del anillo contienen átomos de carbono y al menos un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, los que tienen de 5 a 20 átomos en el anillo; de 5 a 15 átomos de anillo; y de 5 a 10 átomos en el anillo. El heteroarilo está opcionalmente sustituido.

[0042] Como se usa en el presente documento, "heteroarileno" se refiere a un heteroarilo divalente en donde uno o más átomos del anillo aromático están reemplazados por un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo. El heteroarileno está opcionalmente sustituido.

[0043] Como se usa en este documento, "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un cicloalquilo en donde uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Los heteroátomos adecuados incluyen, pero no se limitan a, átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre (es decir, que incluyen sulfóxido y sulfona). El heterocicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo y heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo,

pirrolidinilo, aziridinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxanilo o tianilo.

[0044] Como se usa en el presente documento, "ácido de Lewis" se refiere a una molécula o ion que acepta un par de electrones solitarios. Los ácidos de Lewis usados en los métodos descritos en este documento son aquellos distintos de los protones. Los ácidos de Lewis incluyen, pero no se limitan a, ácidos no metálicos, ácidos metálicos, ácidos de Lewis duros y ácidos de Lewis blandos. Los ácidos de Lewis incluyen, pero no se limitan a, ácidos de Lewis de aluminio, boro, hierro, estaño, titanio, magnesio, cobre, antimonio, fósforo, plata, iterbio, escandio, níquel y zinc. Los ácidos de Lewis ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, $AlBr_3$, $AlCl_3$, BCl_3, tricloruro de boro metil sulfuro, BF_3, trifluoruro de boro metil eterato, trifluoruro de boro metil sulfuro, trifluoruro de boro tetrahidrofurano, diciclohexilboron trifluorometanosulfonato, bromuro de hierro (III), cloruro de hierro (III), cloruro de estaño (IV), cloruro de titanio (IV), isopropóxido de titanio (IV), $Cu(OTf)_2$, $CuCl_2$, $CuBr_2$, cloruro de zinc, haluros de alquilaluminio (R_nAlX_{3-n}, en donde R es hidrocarbilo), $Zn(OTf)_2$, $ZnCl_2$, $Yb(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $MgBr_2$, $NiCl_2$, $Sn(OTf)_2$, $Ni(OTf)_2$ y $Mg(OTf)_2$.

[0045] Como se usa en este documento, "heterocicloalquilo que contiene *N*" se refiere a un cicloalquilo en donde uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos y en

donde al menos un heteroátomo de reemplazo es un átomo de nitrógeno. Los heteroátomos adecuados además del nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, átomos de oxígeno y azufre. El heterocicloalquilo que contiene *N* está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo que contienen *N* incluyen, pero sin limitación, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo o tiazolidinilo.

[0046] Como se usa en este documento, "opcionalmente sustituido", cuando se usa para describir un resto radical, por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido, significa que dicho resto está opcionalmente unido a uno o más sustituyentes. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, haloalquilo opcionalmente sustituido, aminoalquilo, hidroxialquilo, azido, epoxi, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, , ,  , , , , , , , , , , , , , , , , , , en donde R^A, R^B y R^C son, independientemente en cada caso, un átomo de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alquilarilo,

arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, o R^A y R^B junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado, en donde el anillo está opcionalmente sustituido y en donde uno o más átomos del anillo están opcionalmente reemplazados por un heteroátomo. En ciertas modalidades, cuando un resto radical está opcionalmente sustituido con un heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo carbocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, los sustituyentes en el heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo carbocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, si están sustituidos, no están sustituidos con sustituyentes que además están opcionalmente sustituidos con sustituyentes adicionales. En algunas modalidades, cuando un grupo descrito en el presente documento está opcionalmente sustituido, el sustituyente unido al grupo no está sustituido a menos que se especifique lo contrario.

[0047] Como se usa en este documento, "agente de unión" se refiere a cualquier molécula, por ejemplo, proteína, anticuerpo o fragmento de la misma, capaz de unirse con especificidad a una pareja de unión dada, por ejemplo, antígeno.

[0048] Como se usa en este documento, "enlazador" se refiere

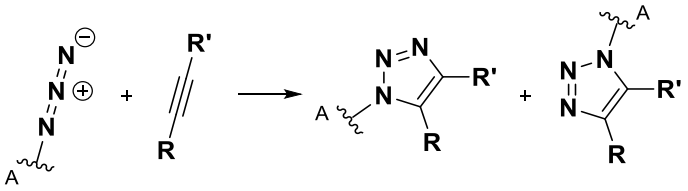
a un resto divalente, trivalente o multivalente que enlaza covalentemente, o es capaz de enlazar covalentemente (por ejemplo, a través de un grupo reactivo), el agente de unión a uno o más compuestos descritos en este documento. por ejemplo, compuestos de carga útil y agentes de mejora.

[0049] Como se usa en este documento, "condiciones de síntesis de amida" se refiere a condiciones de reacción adecuadas para efectuar la formación de una amida, por ejemplo, mediante la reacción de un ácido carboxílico, ácido carboxílico activado o haluro de acilo con una amina. En algunos ejemplos, las condiciones de síntesis de amidas se refieren a las condiciones de reacción adecuadas para efectuar la formación de un enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina. En algunos de estos ejemplos, el ácido carboxílico se convierte primero en un ácido carboxílico activado antes de que el ácido carboxílico activado reaccione con una amina para formar una amida. Las condiciones adecuadas para efectuar la formación de una amida incluyen, pero no se limitan a, aquellas que usan reactivos para efectuar la reacción entre un ácido carboxílico y una amina, que incluyen, pero no se limitan a, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-

iloxi)piripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (CIP), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) y carbonildiimidazol (CDI). En algunos ejemplos, un ácido carboxílico se convierte primero en un éster carboxílico activado antes de tratar el éster carboxílico activado con una amina para formar un enlace amida. En determinadas modalidades, el ácido carboxílico se trata con un reactivo. El reactivo activa el ácido carboxílico desprotonando el ácido carboxílico y luego formando un complejo de producto con el ácido carboxílico desprotonado como resultado del ataque nucleófilo del ácido carboxílico desprotonado sobre el reactivo protonado. Los ésteres carboxílicos activados para ciertos ácidos carboxílicos son posteriormente más susceptibles al ataque nucleofílico por una amina que el ácido carboxílico antes de que se active. Esto da como resultado la formación de enlaces amida. De esta manera, el ácido carboxílico se describe como activado. Los reactivos ejemplares incluyen DCC

y DIC.

[0050] Como se usa en este documento, "regioisómero", "regioisómeros" o "mezcla de regioisómeros" se refiere al producto (s) de 1,3-cicloadiciones o cicloadiciones de alquino-azida promovidas por cepas (SPAACs), también conocidas como reacciones clic -que se derivan de azidas adecuadas (por ejemplo, anticuerpos derivados de $-N_3$ o $-PEG-N_3$) tratados con alquinos adecuados. En determinadas modalidades, por ejemplo, los regioisómeros y las mezclas de regioisómeros se caracterizan por los productos de reacción de clic que se muestran a continuación:



En ciertas modalidades, se puede usar más de una azida adecuada y más de un alquino adecuado dentro de un esquema sintético en el camino hacia un producto, en donde cada par de azida-alquino puede participar en una o más reacciones de clic independientes para generar una mezcla de productos de reacción de clic regioisoméricos. Por ejemplo, un experto reconocerá que una primera azida adecuada puede reaccionar independientemente con un primer alquino adecuado, y una segunda azida adecuada puede reaccionar independientemente con un segundo alquino adecuado, en camino a un producto, dando como resultado la generación de cuatro posibles regioisómeros de reacción de clic o una mezcla

de los cuatro posibles regioisómeros de reacción de clic.

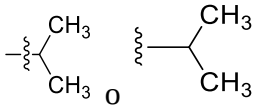
[0051] Como se usa en este documento, el término "residuo" se refiere al resto químico dentro de un compuesto que permanece después de una reacción química. Por ejemplo, el término "residuo de aminoácido" o "residuo de *N*-alquil aminoácido" se refiere al producto de un acoplamiento de amida o acoplamiento de péptido de un aminoácido o un *N*-alquil aminoácido a un compañero de acoplamiento adecuado; en donde, por ejemplo, se expulsa una molécula de agua después del acoplamiento de amida o péptido del aminoácido o del *N*-alquilaminoácido, dando como resultado el producto que tiene el residuo de aminoácido o el residuo de *N*-alquilaminoácido incorporado en el mismo.

[0052] Como se usa en este documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad (por ejemplo, de un compuesto) que es suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico a un paciente en el tratamiento o manejo de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno.

[0053] Como se usa en el presente documento, "isómeros constitucionales" se refiere a compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero diferentes estructuras químicas que resultan de la forma en que están dispuestos los átomos. Los isómeros constitucionales ejemplares incluyen *n*-propilo e

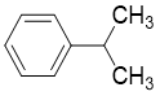
isopropilo; *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo; y *n*-pentilo, isopentilo y neopentilo y similares.

[0054] Ciertos grupos, restos, sustituyentes y átomos se representan con una línea ondulada que cruza un enlace o enlaces para indicar el átomo a través del cual se enlazan los grupos, restos, sustituyentes y átomos. Por ejemplo, un grupo fenilo que está sustituido con un grupo propilo representado como:

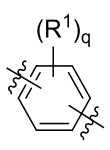
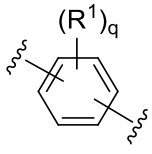


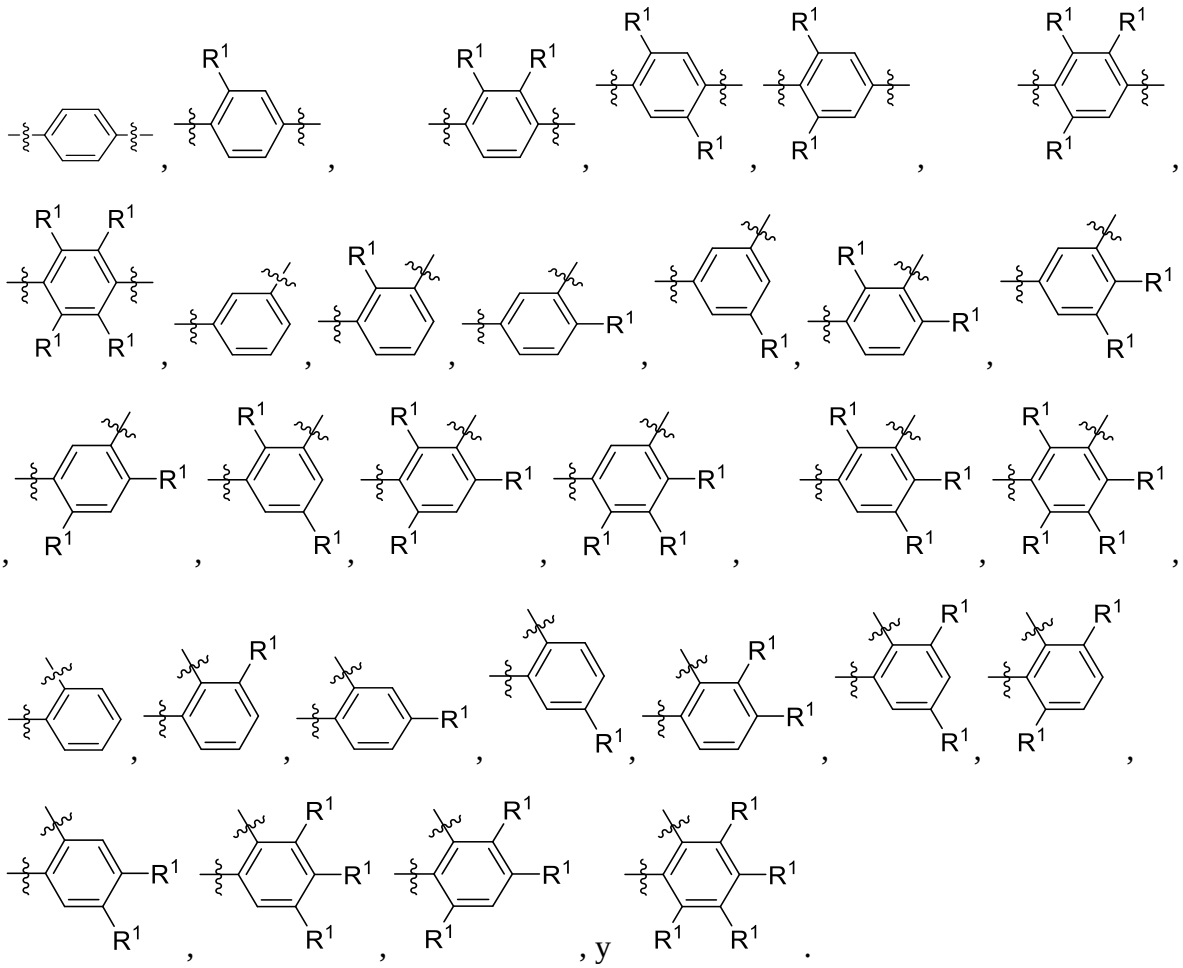
o

tiene la siguiente estructura:

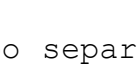


. Como se usa en el presente documento, las ilustraciones que muestran sustituyentes unidos a un grupo cíclico (por ejemplo, aromático, heteroaromático, anillo condensado y cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o insaturado) a través de un enlace entre átomos del anillo pretenden indicar, a menos que se especifique lo contrario, que el grupo cíclico puede estar sustituido con ese sustituyente en cualquier posición del anillo en el grupo cíclico o en cualquier anillo en el grupo de anillo condensado, de acuerdo con las técnicas expuestas en este documento o que son conocidas en el campo al que pertenece la presente

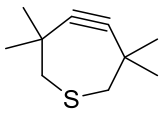
invención. Por ejemplo, el grupo  o  , en donde el subíndice **q** es un número entero de 0 a 4 y en donde las posiciones del sustituyente R^1 se describen genéricamente, es decir, no están directamente unidas a ningún vértice de la estructura de la línea de enlace, es decir, un átomo de carbono del anillo específico, incluye los siguientes ejemplos no limitantes de grupos en los que el sustituyente R^1 está unido a un átomo de carbono del anillo específico:

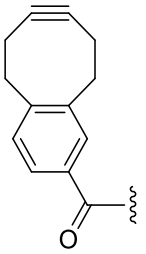
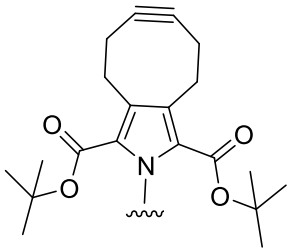


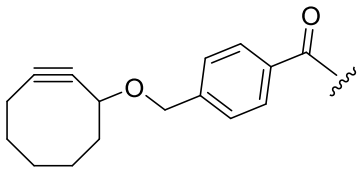
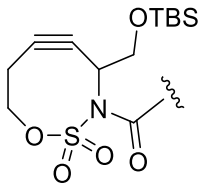
, y .

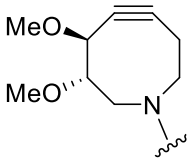
[0055] Como se usa en el presente documento, la frase "enlazador reactivo" o la abreviatura "RL" se refiere a un grupo monovalente que incluye un grupo reactivo ("RG") y un grupo separador ("SP"), representado por ejemplo como  , en donde RG es el grupo reactivo y SP es el grupo separador. Como se describe en el presente documento, un enlazador reactivo puede incluir más de un grupo reactivo y más de un grupo separador. El grupo separador es cualquier resto divalente que une el grupo reactivo con otro grupo, como una carga útil (por ejemplo, un compuesto biológicamente activo). Los enlazadores reactivos (RL), junto con las cargas útiles a las que están unidos, proporcionan intermedios ("enlazador-cargas útiles" o LPs) útiles como precursores sintéticos para la preparación de los conjugados de anticuerpos descritos en el presente documento. El enlazador reactivo incluye un grupo reactivo, que es un grupo funcional o resto que es capaz de reaccionar con una porción reactiva de otro grupo, por ejemplo, un anticuerpo, anticuerpo modificado o fragmento de unión a antígeno del mismo, o un grupo potenciador. El resto resultante de la reacción del grupo reactivo con el anticuerpo, anticuerpo modificado o fragmento de unión a antígeno del mismo, junto con el grupo de enlace, incluye la porción del "enlazador de agente de unión" ("BL") del conjugado, descrito

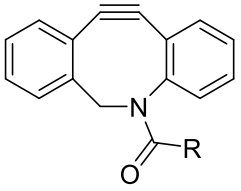
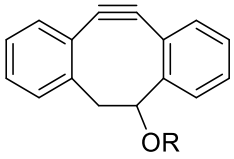
en este documento. En determinadas modalidades, el "grupo reactivo" es un grupo funcional o resto (por ejemplo, maleimida o éster de *N*-hidroxisuccinimida (NHS)) que reacciona con un residuo de cisteína o lisina de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. En ciertas modalidades, el "grupo reactivo" es un grupo funcional o resto que es capaz de experimentar una reacción química de clic (ver, por ejemplo, química de clic, Huisgen *Proc. Chem. Soc.* **1961**, Wang *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, y Agard *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2004**). En algunas modalidades de dicha reacción química de clic, el grupo reactivo es un alquino que es capaz de experimentar una reacción de 1,3-cicloadición con una azida. Dichos grupos reactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquinos tensados, por ejemplo, aquellos adecuados para cicloadiciones de alquino-azida promovidas por cepa (SPAAC), cicloalquinos, por ejemplo, ciclooctinos, alquinos benzanulados y alquinos capaces de experimentar 1,3-cicloadición. reacciones con alquinos en ausencia de catalizadores de cobre. Los alquinos adecuados también incluyen, pero no se limitan a,

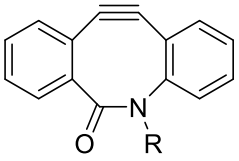


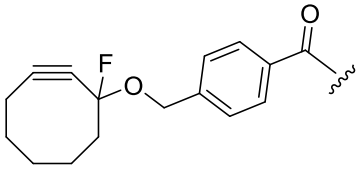
(TMTH);  (COMBO);  (PYRROC);

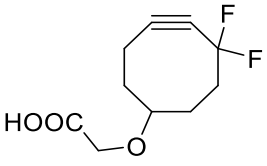
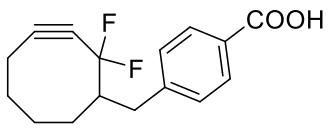
ciclooctino  (OCT);  (SNO-OCTs);

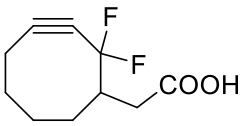
azaciclooctino  (DIMAC); dibenzoazaciclooctino o

 (DIBAC), dibenzociclooctino o 

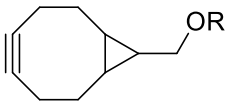
(DIBO), biarilazaciclooctinona o  (BARAC),

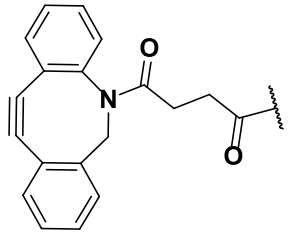
ciclooctino monofluorado  (MOFO);

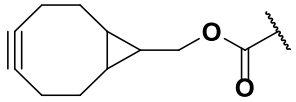
ciclooctino difluorado o  , o  , o



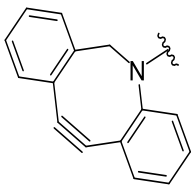
(DIFO), alquinos sustituidos, por ejemplo, fluorados, aza-cicloalquinos, biciclo[6.1.0]nonino o



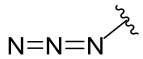
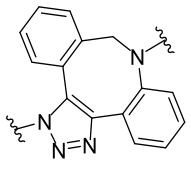
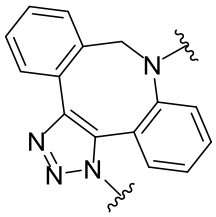
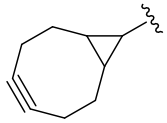
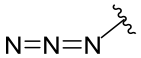
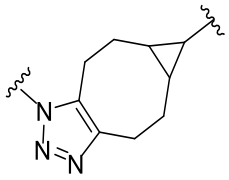
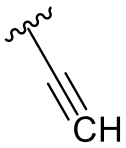
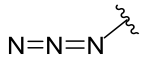
(BCN, en donde R es alquilo, alcoxi o acilo), y derivados de los mismos. Los alquinos particularmente útiles incluyen 

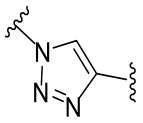
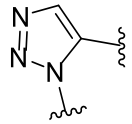
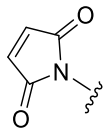
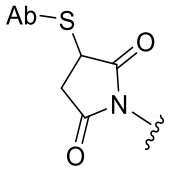
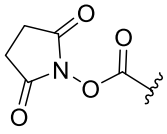
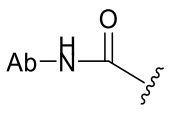
y 

. Estas enlazador-cargas útiles que incluyen tales grupos reactivos son útiles para conjugar anticuerpos que se han funcionalizado con grupos azido. Dichos anticuerpos funcionalizados incluyen anticuerpos funcionalizados con grupos azido-polietilenglicol. En determinadas modalidades, dicho anticuerpo funcionalizado se obtiene tratando un anticuerpo que tiene al menos un residuo de glutamina, por ejemplo, Gln295 de cadena pesada, con un compuesto que lleva un grupo amino y un grupo azida, en presencia de la enzima transglutaminasa.

[0056] En algunos ejemplos, el grupo reactivo es un alquino, por ejemplo 

, que puede reaccionar mediante química

de clic con una azida, por ejemplo  , para formar un producto de química de clic, por ejemplo  o  . En algunos ejemplos, el grupo reacciona con una azida en un anticuerpo modificado o fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunos ejemplos, el grupo reactivo es un alquino, por ejemplo  , que puede reaccionar mediante química de clic con una azida, por ejemplo  , para formar un producto de química de clic, por ejemplo  , En algunos ejemplos, el grupo reactivo es un alquino, por ejemplo  , que puede reaccionar mediante química de clic con una azida, por ejemplo  , para formar

un producto de química de clic, por ejemplo,  o  . En algunos ejemplos, el grupo reactivo es un grupo funcional, por ejemplo  , que reacciona con un residuo de cisteína en un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, para formar un enlace carbono-azufre al mismo, por ejemplo  , en donde Ab se refiere a un anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno y S se refiere al átomo de S en un residuo de cisteína a través del cual el grupo funcional se une al Ab. En algunos ejemplos, el grupo reactivo es un grupo funcional, por ejemplo  , que reacciona con un residuo de lisina en un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, para formar un enlace amida al mismo, por ejemplo  , en donde Ab se refiere a un anticuerpo o antígeno. fragmento de unión del mismo y NH se refiere al átomo de NH en un residuo de cadena lateral de lisina a través del cual el grupo funcional

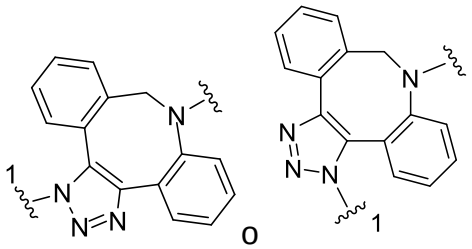
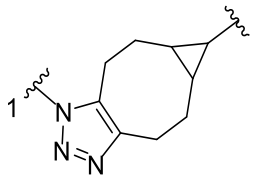
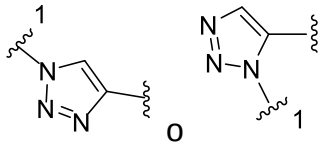
se une al Ab.

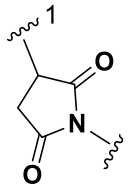
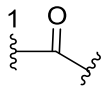
[0057] Como se usa en el presente documento, la frase "resto biodegradable" se refiere a un resto que se degrada *in vivo* a componentes biocompatibles no tóxicos que pueden eliminarse del cuerpo mediante procesos biológicos ordinarios. En algunas modalidades, un resto biodegradable se degrada completa o sustancialmente *in vivo* en el transcurso de aproximadamente 90 días o menos, aproximadamente 60 días o menos, o aproximadamente 30 días o menos, en donde el grado de degradación se basa en el porcentaje de pérdida de masa del resto biodegradable, y en donde la degradación completa corresponde al 100% de pérdida de masa. Ejemplos de restos biodegradables incluyen, sin limitación, poliésteres alifáticos tales como poli(ε-caprolactona) (PCL), poli(3-hidroxibutirato) (PHB), ácido poli(glicólico) (PGA), ácido poli(láctico) (PLA) y sus copolímeros con ácido glicólico (es decir, poli(D,L-lacturo-coglicólido) (PLGA) (Vert M, Schwach G, Engel R y Coudane J (1998) J Control Release 53 (1-3): 85-92; Jain R A (2000) Biomaterials 21 (23): 2475-2490; Uhrich K E, Cannizzaro S M, Langer R S y Shakesheff K M (1999) Chemical Reviews 99 (11): 3181-3198; y Park T G (1995) Biomaterials 16 (15): 1123-1130, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad).

[0058] Como se usa en este documento, la frase "enlazador de agente de unión" o "BL" se refiere a cualquier grupo o resto

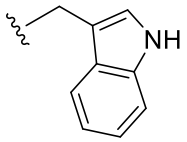
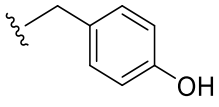
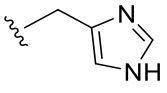
divalente, trivalente o multivalente que une, conecta o une un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo) con un compuesto de carga útil descrito en este documento (por ejemplo, tubulisinas) y, opcionalmente, con uno o más compuestos de cadena lateral. Generalmente, los enlazadores de agentes de unión adecuados para los conjugados de anticuerpos descritos en este documento son aquellos que son suficientemente estables para explotar la vida media circulante de los conjugados de anticuerpos y, al mismo tiempo, capaces de liberar su carga útil después de la internalización del conjugado mediada por antígenos. Los enlazadores pueden ser escindibles o no escindibles. Los enlazadores escindibles son enlazadores que se escinden mediante metabolismo intracelular después de la internalización, por ejemplo, escisión mediante hidrólisis, reducción o reacción enzimática. Los enlazadores no escindibles son enlazadores que liberan una carga útil unida a través de la degradación lisosómica del anticuerpo después de la internalización. Los enlazadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, enlazadores lábiles a ácido, enlazadores hidrolíticamente lábiles, enlazadores escindibles enzimáticamente, enlazadores lábiles por reducción, enlazadores autoinmolantes y enlazadores no escindibles. Los enlazadores adecuados también incluyen, pero no se limitan a, aquellos que son o comprenden péptidos, glucurónidos,

succinimida-tioéteres, unidades de polietilenglicol (PEG), hidrazonas, unidades mal-caproilo, unidades dipéptido, unidades valina-citrulina y para-aminobenciloxicarbonilo (PABC), unidades de para-aminobencilo (PAB). En algunas modalidades, el enlazador de agente de unión (BL) incluye un resto que se forma por la reacción del grupo reactivo (RG) de un enlazador reactivo (RL) y la porción reactiva del agente de unión, por ejemplo, anticuerpo, anticuerpo modificado o fragmento de unión a antígeno del mismo.

[0059] En algunos ejemplos, el BL incluye el siguiente resto:  , en donde  es el enlace al agente de unión. En algunos ejemplos, el BL incluye el siguiente resto:  , en donde  es el enlace al agente de unión. En algunos ejemplos, el BL incluye el siguiente resto:  , en donde es el enlace al agente de unión. En algunos ejemplos, el BL incluye el

siguiente resto:  , en donde es el enlace a la cisteína del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. En algunos ejemplos, el BL incluye el siguiente resto:  , en donde es el enlace a la lisina del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

[0060] Como se usa en este documento, "cadena lateral de aminoácidos" se refiere al resto químico adicional en el mismo carbono que lleva una amina primaria o secundaria y un ácido carboxílico de un aminoácido. Como apreciaría un experto en la técnica, hay veintiún aminoácidos "estándar". Los aminoácidos "estándar" ejemplares incluyen, sin limitación, alanina, serina, prolina, arginina y ácido aspártico. Otros aminoácidos incluyen cisteína, selenocisteína y glicina (por ejemplo, en donde el resto químico adicional en el mismo carbono que lleva la amina primaria y el ácido carboxílico de glicina es hidrógeno). Ejemplos de cadenas laterales de aminoácidos incluyen, sin limitación, metilo (es decir, alanina), *sec*-butilo (es decir, isoleucina), *iso*-butilo (es decir, leucina), $-CH_2CH_2SCH_3$ (es decir, metionina), $-CH_2Ph$ (es

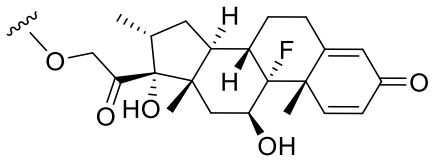
decir, fenilalanina),  (es decir, triptófano),  (es decir, tirosina), isopropilo (es decir, valina), hidroximetilo (es decir, serina), $-CH(OH)CH_3$ (es decir, treonina), $-CH_2C(O)NH_2$ (es decir, asparagina), $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ (es decir, glutamina), $-CH_2SH$ (es decir, cisteína), $-CH_2SeH$ (es decir, selenocisteína), $-CH_2NH_2$ (es decir, glicina), propileno o $-CH_2CH_2CH_2-$ (es decir, prolina), $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$ (es decir, arginina),  (es decir, histidina), $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ (es decir, lisina), $-CH_2COOH$ (es decir, ácido aspártico) y $-CH_2CH_2COOH$ (es decir, ácido glutámico).

[0061] Como se usa en este documento, "compuesto biológicamente activo" se refiere a un compuesto, profármaco o carga útil que provoca una respuesta biológica cuando se administra a una entidad biológica. Las respuestas biológicas ejemplares incluyen, sin limitación, aumento o disminución en la síntesis de ADN o proteínas, regulación por incremento o regulación por disminución de vías de señalización y aumento o disminución de la proliferación celular y similares.

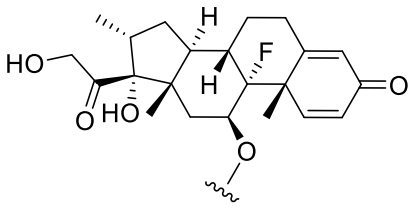
Compuestos, profármacos o cargas útiles

[0062] En el presente documento se proporcionan compuestos o cargas útiles. Sin estar ligados a ninguna teoría particular de operación, los compuestos incluyen compuestos biológicamente activos antiinflamatorios, esteroides, derivados de esteroides y/o moduladores de LXR y derivados de los mismos, por ejemplo, profármacos de los mismos. Los términos o frases "compuestos", "compuestos biológicamente activos", "profármacos" y "cargas útiles" se usan indistintamente a lo largo de esta descripción. En determinadas modalidades, el compuesto biológicamente activo (**D***) o residuo del mismo incluye funcionalidad hidroxilo (por ejemplo, **D***-OH o **D***-O-**R**). En determinadas modalidades de la presente, por ejemplo y por conveniencia, $\mathbf{R^5}$ representa los grupos funcionales hidroxilo, amino y tiol dentro de los compuestos biológicamente activos descritos en la presente, como apreciaría una persona experta, o una porción de los mismos, tales como -O-,-N(**R**)-o -S-. Dicho de manera alternativa, una persona experta reconocería que $\mathbf{R^5}$ puede ser parte de los compuestos biológicamente activos descritos en este documento (por ejemplo, **D***), y puede usarse como un grupo funcional con fines de conjugación. En una modalidad, la funcionalidad hidroxilo es un resto hidroxilo primario (por

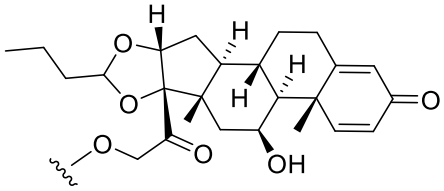
ejemplo, **D***-CH_2OH o **D***-CH_2O-**R**; o **D***-C(O)CH_2OH o **D***-C(O)CH_2O-**R**). En otra modalidad, la funcionalidad hidroxilo es un resto hidroxilo secundario (por ejemplo, **D***-CH(OH)**R** o **D***-CH(O-**R**)**R**; o **D***-C(O)CH(**R**)(OH) o **D***-C(O)CH(**R**)(O-**R**)). En otra modalidad, la funcionalidad hidroxilo es un resto hidroxilo terciario (por ejemplo, **D***-C(**R**^{1})(**R**^{2})(OH) o **D***-C(**R**^{1})(**R**^{2})(O-**R**); o **D***-C(O)C(**R**^{1})(**R**^{2})(OH) o **D***-C(O)C(**R**^{1})(**R**^{2})(O-**R**)). Los expertos reconocerán que cada grupo funcional en las oraciones anteriores puede ser parte del compuesto biológicamente activo **D*** y simultáneamente representarse en la fórmula para mayor claridad, conveniencia y/o énfasis. En otra modalidad, el **D*** que incluye la funcionalidad hidroxilo es un arilhidroxilo o hidroxilo fenólico (por ejemplo, **D***-Ar-OH, **D***-Ar-O-**R**. En una modalidad, el compuesto biológicamente activo (**D***) que incluye la funcionalidad hidroxilo (**D***-OH) es dexametasona, y el residuo que incluye la funcionalidad hidroxilo es



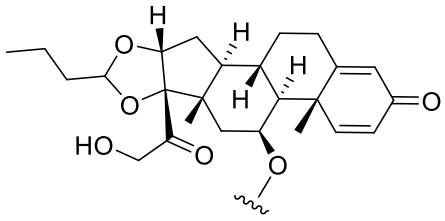
en donde ≀ indica unión a un resto de profármaco (como se muestra en las fórmulas Ia y/o Ib), un enlazador y/o agente de unión, como se describe en este documento En una modalidad, el compuesto biológicamente activo (**D***) que incluye la funcionalidad hidroxilo es dexametasona, y el residuo que incluye la funcionalidad hidroxilo es



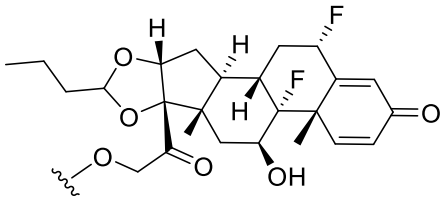
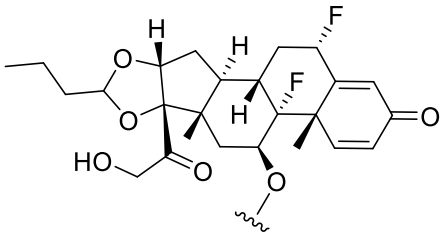
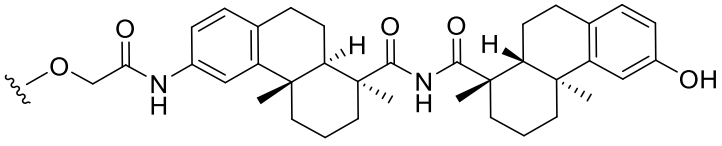
en donde ≀ indica la unión a un resto de profármaco (como se muestra en las fórmulas Ia y/o Ib), un enlazador y/o agente de unión, como se describe en el presente documento. En una modalidad, el compuesto biológicamente activo (**D***) que incluye la funcionalidad hidroxilo (**D***–OH) es budesonida, y el residuo que incluye la funcionalidad hidroxilo es



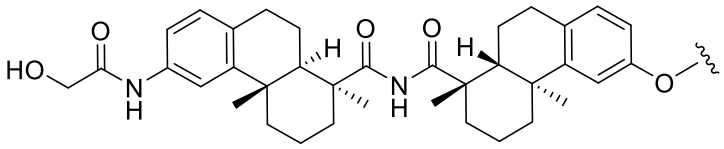
en donde ≀ indica la unión a un resto de profármaco (como se muestra en la fórmula e Ia y/o Ib), un enlazador y/o agente de unión, como se describe en el presente documento. En una modalidad, el compuesto biológicamente activo (**D***) que incluye la funcionalidad hidroxilo es budesonida, y el residuo que incluye la funcionalidad hidroxilo es



en donde ≀ indica unión a un resto de profármaco (como se muestra en las fórmulas Ia y/o Ib), un enlazador y/o agente de unión, como se describe en este documento. En una modalidad, el compuesto

biológicamente activo (**D***) que incluye la funcionalidad hidroxilo (**D***-OH) es 6,11-2F-budesonida, y el residuo que incluye la funcionalidad hidroxilo es  en donde ≀ indica la unión a un resto de profármaco (como se muestra en las fórmulas Ia y/o Ib), un enlazador y/o agente de unión, como se describe en el presente documento. En una modalidad, el compuesto biológicamente activo (**D***) que incluye la funcionalidad hidroxilo es 6,11-2F-budesonida, y el residuo que incluye la funcionalidad hidroxilo es  en donde ≀ indica la unión a un resto de profármaco (como se muestra en las fórmulas Ia y/o Ib), un enlazador y/o agente de unión, como se describe en el presente documento. En una modalidad, el compuesto biológicamente activo (**D***) que incluye la funcionalidad hidroxilo (**D***-OH) es un agonista de LXR, y el residuo que incluye la funcionalidad hidroxilo es  en donde ≀

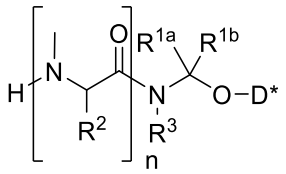
indica la unión a un resto de profármaco (como se muestra en las fórmulas Ia y/o Ib), un enlazador y/o un agente de unión, como se describe en el presente documento. En una modalidad, el compuesto biológicamente activo (**D***) que incluye la funcionalidad hidroxilo es un agonista de LXR, y el residuo que incluye la funcionalidad hidroxilo es



en donde ≀ indica la unión a un resto de profármaco (como se muestra en las fórmulas Ia y/o Ib), un enlazador, y/o agente de unión, como se describe en el presente documento. En determinadas modalidades, el compuesto biológicamente activo (**D***) o residuo del mismo incluye funcionalidad amino (por ejemplo, **D***-N**R**$_2$ o **D***-N(**R**)-**R**). En una modalidad, la funcionalidad amino es un resto amino primario (por ejemplo, **D***-CH_2N**R**$_2$ o **D***-CH_2N(**R**)-**R**; o **D***-C(O)CH_2N**R**$_2$ o **D***-C(O)CH_2N(**R**)-**R**). En otra modalidad, la funcionalidad amino es un resto amino secundario (por ejemplo, **D***-CH(N**R**$_2$)**R** o **D***-CH(N**R**-**R**)**R**; o **D***-C(O)CH(**R**)(N**R**$_2$) o **D***-C(O)CH(**R**)(N**R**-**R**)). En otra modalidad, la funcionalidad amino es un resto amino terciario (por ejemplo, **D***-C(**R**$_1$)(**R**$_2$)(N**R**$_2$) o **D***-C(**R**$_1$)(**R**$_2$)(N(**R**)-**R**); o **D***-C(O)C(**R**$_1$)(**R**$_2$)(N**R**$_2$) o **D***-C(O)C(**R**$_1$)(**R**$_2$)(N(**R**)-**R**)). En otra modalidad, el **D*** que incluye la funcionalidad amino es una arilamina (por ejemplo, **D***-Ar-N**R**$_2$, **D***-Ar-N(**R**)-**R**. En ciertas

modalidades, el compuesto biológicamente activo (**D***) o residuo del mismo incluye funcionalidad tiol (por ejemplo, **D***-SH o **D***-S-**R**). En una modalidad, la funcionalidad tiol es un resto tiol primario (por ejemplo, **D***-CH_2SH o **D***-CH_2S-**R**; o **D***-C(O)CH_2SH o **D***-C(O)CH_2S-**R**). En otra modalidad, la funcionalidad tiol es un resto tiol secundario (por ejemplo, **D***-CH(SH) **R** o **D***-CH (S-**R**) **R**; o **D***-C(O)CH(**R**)(SH) o **D***-C(O)CH(**R**)(S-**R**)). En otra modalidad, la funcionalidad tiol es un resto tiol terciario (por ejemplo, **D***-C(**R_1**)(**R_2**)(SH) o **D***-C(**R_1**)(**R_2**)(S-**R**); o **D***-C(O)C(**R_1**)(**R_2**)(SH) o **D***-C(O)C(**R_1**)(**R_2**)(S-**R**)). En otra modalidad, el **D*** que incluye la funcionalidad tiol es un ariltiol o tiofenol (por ejemplo, **D***-Ar-SH, **D***-Ar-S-**R**. En ciertas modalidades, **D*** es un tetra- o penta-cíclico andamio de esteroides, como apreciaría una persona experta en la técnica. En ciertas modalidades, los compuestos se pueden administrar a las células como parte de un conjugado. En ciertas modalidades, los compuestos son capaces de llevar a cabo cualquier actividad de esteroides, esteroides derivados, moduladores de LXR o derivados de los mismos en o en una objetivo, por ejemplo, una célula objetivo. Ciertos compuestos pueden tener una o más actividades adicionales.

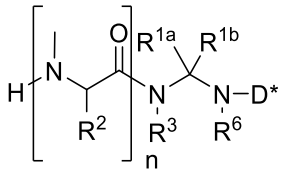
[0063] En ciertas modalidades, se expone en este documento un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula Ia:



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o alquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno, el alquileno se une además a **R^3** para formar un Heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^2** es hidrógeno o una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno, alquilo o alquileno, en donde cuando **R^3** es alquileno, el alquileno se une además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco.

[0064] En ciertas modalidades, se expone en este documento un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula Iaa:

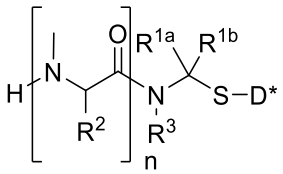


(Iaa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno

o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno es además unido a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R²** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R²** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R³** es hidrógeno, alquilo, alquileno, o heteroalquileno, en donde cuando **R³** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^{1a}** o **R²** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R⁶** es hidrógeno o alquilo; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende amino; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco.

[0065] En ciertas modalidades, se expone en este documento un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula Iaaa:

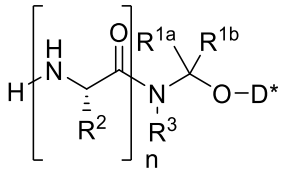


(Iaaa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno es además unido a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros;

R² es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R²** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R³** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R³** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^1a** o **R²** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende tiol; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco.

[0066] En ciertas modalidades, se expone en este documento un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula Ib:

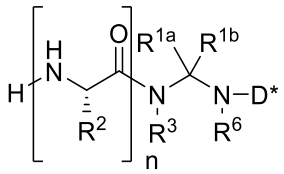


(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^1a** y **R^1b** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o alquileno, en donde cuando **R^1a** es alquileno, el alquileno se une además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R²** es hidrógeno o una cadena lateral de aminoácidos; **R³** es hidrógeno, alquilo o alquileno, en donde cuando **R³** es alquileno, el alquileno se une además a **R^1a** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo o un residuo

de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco.

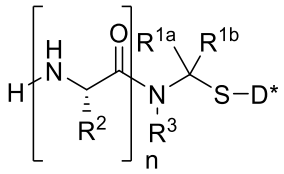
[0067] En ciertas modalidades, se expone en este documento un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula Ibb:



(Ibb)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno es además unido a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando $\mathbf{R^2}$ es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando $\mathbf{R^3}$ es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a $\mathbf{R^{1a}}$ o $\mathbf{R^2}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; $\mathbf{R^6}$ es hidrógeno o alquilo; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende amino; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco.

[0068] En ciertas modalidades, se expone en este documento un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula Ibbb:



(Ibbb)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno es además unido a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^2** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R^2** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^3** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^3** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^{1a}** o **R^2** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende tiol; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco.

[0069] Se contemplan las siguientes modalidades de la Fórmula I y/o Fórmula Ib, en donde en una cualquiera o más de las modalidades anteriores, el compuesto biológicamente activo

incluye hidroxilo; o en un residuo de un compuesto biológicamente activo, **D***, en determinadas modalidades, está unido al resto de la molécula a través de un residuo del hidroxilo (es decir, un enlace al oxígeno). En una modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6

miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[0070] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad,

R^{1a} es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una

cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[0071] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el

alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D***

es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una

cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[0072] En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es

hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el

alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^{4}** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^{4}** es alquilo.

[0073] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra

modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido

además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0074] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para

formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$

es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0075] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es

hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6

miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[0076] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido

además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el

alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este

párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0077] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo

de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de

4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es alquilo.

[0078] En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alcoxilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquenilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquinilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4,

5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero.

En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0079] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo

de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para

formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0080] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros;

y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente

activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0081] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un

residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es

hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[0082] En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo

de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0083] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra

modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está

unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0084] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido

además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0085] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el

alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cero. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[0086] En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra

modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno.

En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de

aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0087] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6

miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno;

y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0088] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para

formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$

para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0089] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En

otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno, further bonded to $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar

el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0090] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena

lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de

aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y

n es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^{4}}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^{4}}$ es alquilo.

[0091] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^{2}}$ es

hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de

aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0092] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral

de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0093] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra

modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es

acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0094] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos;

R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo;

R^2 es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[0095] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0096] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$

es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es arilalquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es heteroarilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alcoxilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquenilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o

6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0097] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de

un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra

modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0098] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es

uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es

hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[0099] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto

biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6

miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^{4}}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^{4}}$ es alquilo.

[00100] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está

unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un

compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00101] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra

modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo;

R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es uno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00102] En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En

otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno;

D* es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilalquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es heteroarilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es hidrógeno; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es alquilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es alcoxi; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es alquilo.

[00103] En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es alquenilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es alquinilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3

es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera

de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00104] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en

donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades

de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00105] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de

aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno

unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00106] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o

6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es

alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00107] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es

hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido

además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00108] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es

hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido

además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquinilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilalquilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es heteroarilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es alquilo.

[00109] En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es alquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es alcoxi; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es alquenilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno

y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido

además a **R**^{3} para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R**^{1b} es arilo; **R**^{2} es hidrógeno; **R**^{3} es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R**^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R**^{3} para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R**^{1b} es arilalquilo; **R**^{2} es hidrógeno; **R**^{3} es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R**^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R**^{3} para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R**^{1b} es heteroarilo; **R**^{2} es hidrógeno; **R**^{3} es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R**^{1a} es hidrógeno y **R**^{1b} es hidrógeno; **R**^{2} es una cadena lateral de aminoácidos; **R**^{3} es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R**^{1a} es hidrógeno y **R**^{1b} es alquilo; **R**^{2} es una cadena lateral de aminoácidos; **R**^{3} es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R**^{1a} es hidrógeno y **R**^{1b} es alcoxi; **R**^{2} es una cadena lateral de aminoácidos; **R**^{3} es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R**^{1a} es hidrógeno y **R**^{1b} es alquenilo; **R**^{2} es una cadena lateral de aminoácidos; **R**^{3} es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R**^{4} es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R**^{4} es alquilo.

[00110] En otra modalidad, **R**^{1a} es hidrógeno y **R**^{1b} es alquinilo; **R**^{2} es una cadena lateral de aminoácidos; **R**^{3} es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R**^{1a} es hidrógeno y **R**^{1b} es arilo; **R**^{2} es una cadena lateral de aminoácidos; **R**^{3} es

alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es arilalquilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es heteroarilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es hidrógeno; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alcoxilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquenilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquinilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el

alquileno está unido además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^1b** es arilo; **R²** es una cadena lateral de aminoácidos; **R³** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^1a** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^1b** es arilalquilo; **R²** es una cadena lateral de aminoácidos; **R³** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^1a** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^1b** es heteroarilo; **R²** es una cadena lateral de aminoácidos; **R³** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^1a** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^1b** es hidrógeno; **R²** es hidrógeno; **R³** es alquileno unido además a **R^1a** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^1a** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^1b** es alquilo; **R²** es hidrógeno; **R³** es alquileno unido además a **R^1a** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R⁴** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R⁴** es alquilo.

[00111] En otra modalidad, **R^1a** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^1b** es alcoxilo; **R²** es hidrógeno; **R³** es

alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en

donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este

párrafo, R^4 es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es alquilo.

[00112] En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilalquilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es heteroarilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es alquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es alcoxi; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es

hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es

dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es alquilo.

[00113] En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquenilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquinilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilalquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es heteroarilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es hidrógeno;

R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros;

y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00114] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para

formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra

modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00115] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo;

R^2 es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es una cadena

lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00116] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido

además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es

alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00117] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En cualquiera de las

modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00118] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es dos. En cualquiera de

las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00119] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres.

En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de

aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6

miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00120] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es

hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En

otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00121] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno;

y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de

aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00122] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo

de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilalquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es heteroarilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es hidrógeno; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es alquilo.

[00123] En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo

de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo

de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00124] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$

es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena

lateral de aminoácidos; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^{2}** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^{2}** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^{2}** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^{2}** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^{2}** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^{2}** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^{2}** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^{2}** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^{2}** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En

cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00125] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de

aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo;

R^2 es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00126] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es

acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo;

y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00127] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es

hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad,

R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00128] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral

de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena

lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00129] En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra

modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres.

En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00130] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un

residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00131] En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00132] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente

activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es

un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00133] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros;

y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el

alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00134] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es

alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena

lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es tres. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00135] En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En

otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00136] En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad,

$\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de

aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00137] En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno;

y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo

de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es

hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00138] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de

aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo

de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00139] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno,

en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno,

en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00140] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En

otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En

otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00141] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena

lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de

aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00142] En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra

modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es

hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de

aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00143] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6

miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3**

para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00144] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno, further bonded to **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra

modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra

modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00145] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra

modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto

biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00146] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra

modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido

además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00147] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra

modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo;

D* es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es arilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es arilalquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es heteroarilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alcoxilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es alquilo.

[00148] En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el

alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo

de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00149] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno, further bonded to $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00150] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros;

y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo

de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cuatro. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera

de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00151] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está

unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^{4}** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^{4}** es alquilo.

[00152] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^{2}** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco.

En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno,

en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00153] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena

lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está

unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alcoxilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquenilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquinilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilalquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es heteroarilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es alquilo.

[00154] En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es hidrógeno; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es

hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el

alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6

miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00155] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es hidrógeno; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido

además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^{2}** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^{3}** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^{2}** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^{3}** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros;

y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00156] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es alquileno unido además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno;

y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es hidrógeno; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$

para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alcoxilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquenilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es alquilo.

[00157] En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquinilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es arilalquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es

heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un

heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alcoxilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **R^4** es alquilo.

[00158] En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está

unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^{2}** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^{3}** es hidrógeno; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alcoxi; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquenilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es alquinilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es hidrógeno y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es hidrógeno; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^{3}** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquilo; **R^{2}** es hidrógeno; **R^{3}** es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es

alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00159] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es

alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es alquilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es alcoxi; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es alquenilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es alquinilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es arilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es arilalquilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es heteroarilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es hidrógeno; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el

alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00160] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es acilo; y **n** es

cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es

arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00161] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el

alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el

alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00162] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido

además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$

es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es arilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, R^4 es alquilo.

[00163] En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es arilalquilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es heteroarilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es hidrógeno; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquilo; R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; R^3 es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alcoxilo;

R^2 es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquenilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es alquinilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es arilalquilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, **R^{1a}** es alquileno, en donde el alquileno está unido además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **R^{1b}** es heteroarilo; **R^2** es una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco.

En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00164] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo

de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es

arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxi; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00165] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo

de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es hidrógeno y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^{3}}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^{2}}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^{3}}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco.

En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

[00166] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de

4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alcoxilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquenilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y R^{1b} es alquinilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es alquileno unido además a R^{1a} para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, R^{1a} es alquileno, en donde el alquileno está unido además a R^3 para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros;

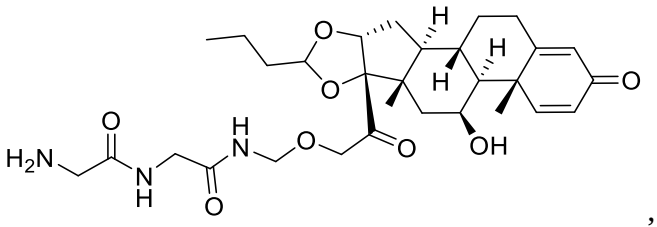
y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es

cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

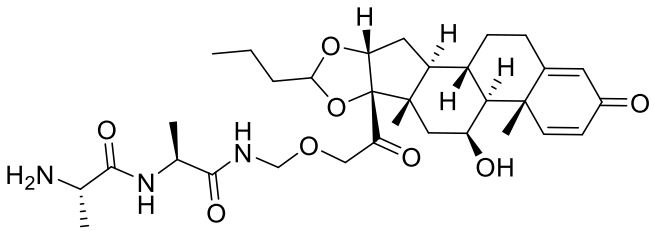
[00167] En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alcoxilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquenilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es alquinilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un

compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es arilalquilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En otra modalidad, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno está unido además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y $\mathbf{R^{1b}}$ es heteroarilo; $\mathbf{R^2}$ es una cadena lateral de aminoácidos; $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo; y **n** es cinco. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, $\mathbf{R^4}$ es alquilo.

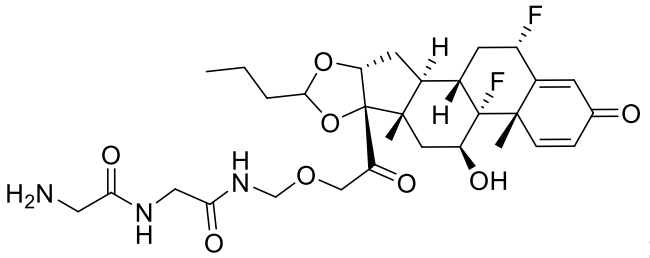
[00168] En determinadas modalidades de la Fórmula I y/o Ib, cada uno de $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, **n** es dos. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, **n** es dos y $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno o metilo. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, **n** es dos, $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno o metilo, $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno y **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



,



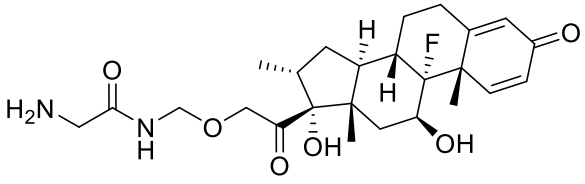
, y



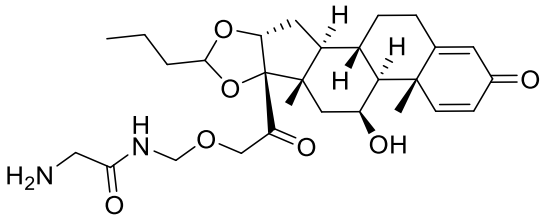
; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-.

[00169] En determinadas modalidades de la Fórmula I y/o Ib,

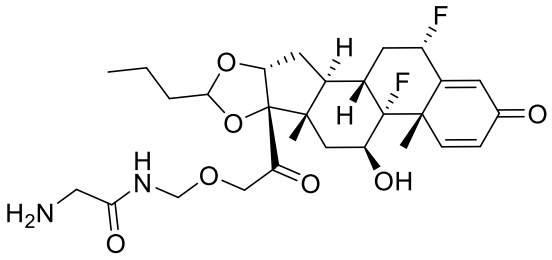
cada uno de **R^{1a}** y **R^{1b}** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, **n** es uno. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, **R^2** es hidrógeno, metilo o $-CH_2Ph$. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, **R^3** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



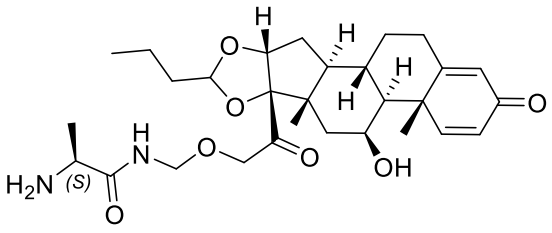
,



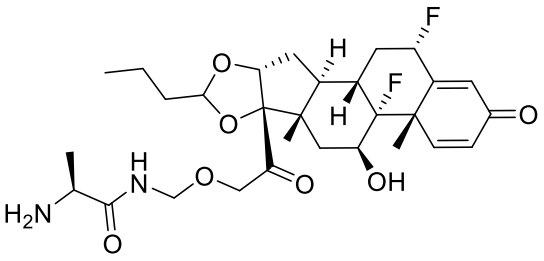
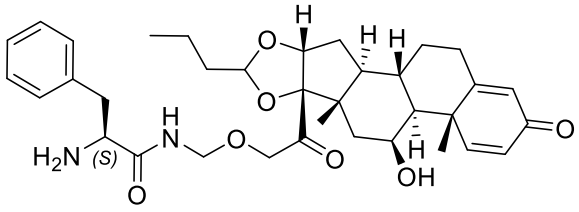
,

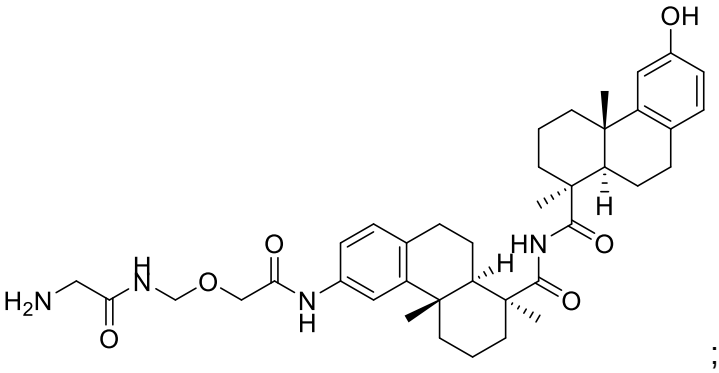


,



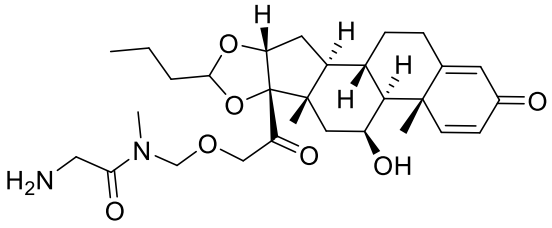
,



; y

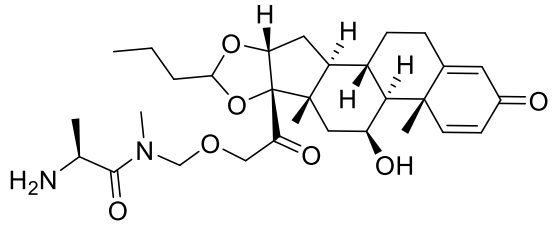

; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-.

[00170] En determinadas modalidades de la Fórmula I y/o Ib, cada uno de $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, **n** es uno. En otra modalidad de la Fórmula I

y/o Ib, **R²** es hidrógeno o metilo. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, **R³** es alquilo. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



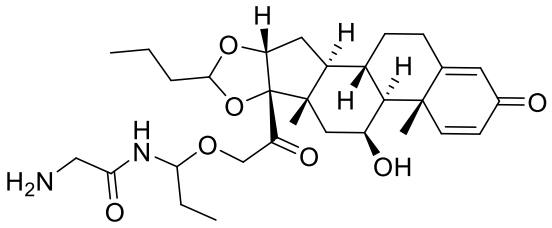
y



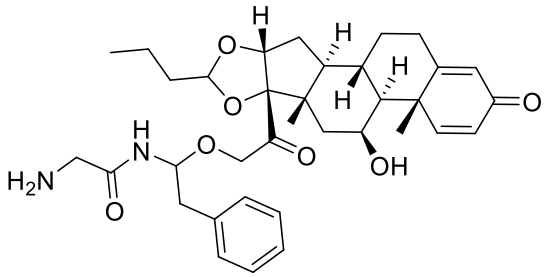
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-.

[00171] En determinadas modalidades de la Fórmula I, **R^1a^** es alquilo o arilalquilo y **R^1b^** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula I, **n** es uno. En otra modalidad de la Fórmula I, **R²**

es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula I, **R^3** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula I, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula I, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



y

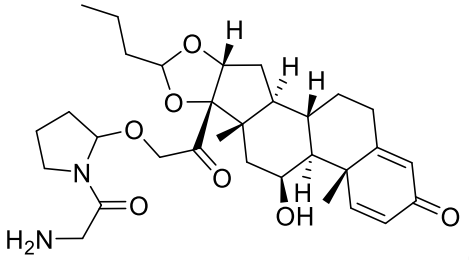


; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal (o hemiaminal, o *N*-acil-*N*,*O*-acetal, en donde cada nombre para este grupo funcional se usa indistintamente a lo largo de esta descripción) no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*S*)- en exceso de (*R*)-. Por ejemplo, en una modalidad, la

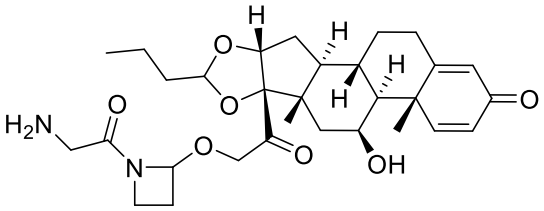
estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-.

[00172] En ciertas modalidades de la Fórmula I, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno se une además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; y $\mathbf{R^3}$ es alquileno unido adicionalmente a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros. Los heterociclilos de 4 miembros útiles incluyen, sin limitación, aziridina opcionalmente sustituida. Los heterociclilos de 5 miembros útiles incluyen, sin limitación, pirrolidina opcionalmente sustituida. En una modalidad ejemplar, la pirrolidina opcionalmente sustituida es indolina o indolinilo. Los heterociclilos de 6 miembros útiles incluyen, sin limitación, piperidina opcionalmente sustituida. En una modalidad ejemplar, la piperidina opcionalmente sustituida es tetrahidroquinolina o tetrahidroquinolinilo. En otra modalidad de la Fórmula I, **n** es uno. En otra modalidad de la Fórmula I, $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula

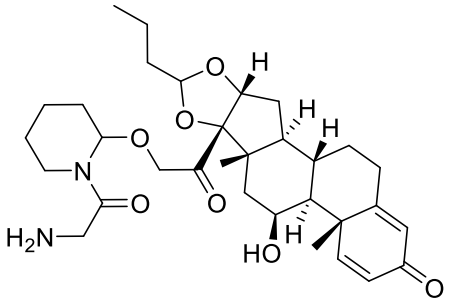
I, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula I, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



,



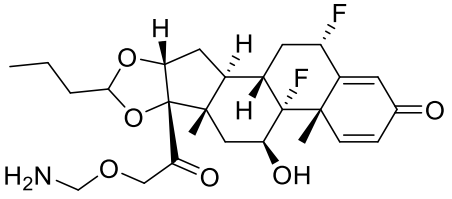
, y



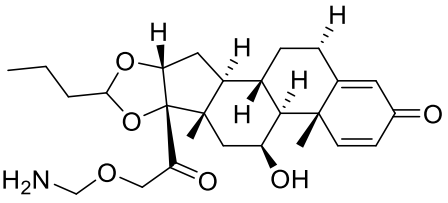
; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal (o hemiaminal, o *N*-acil-*N,O*-acetal, en donde cada nombre para este grupo funcional se usa indistintamente a lo largo de esta invención) no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el

éter hemiaminal es (*S*)- en exceso de (*R*)-. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-.

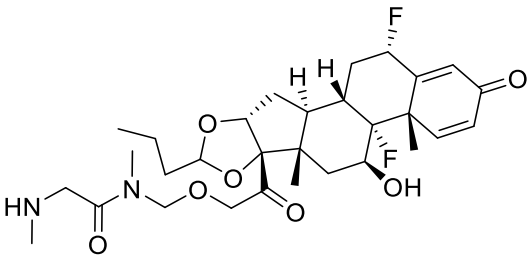
[00173] En determinadas modalidades, se contemplan otros compuestos, profármacos, cargas útiles o compuestos biológicamente activos que comprenden hidroxilo. Los ejemplos de compuestos, profármacos o cargas útiles contemplados incluyen, sin limitación,



;



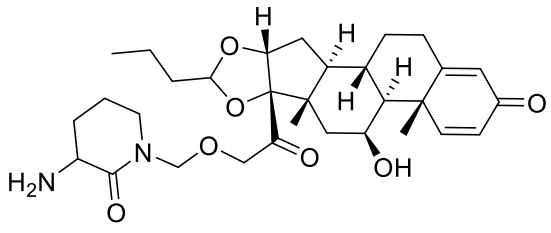
; y



. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no

está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-.

[00174] En determinadas modalidades de la Fórmula I y/o Ib, cada uno de $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, **n** es uno. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, $\mathbf{R^2}$ es alquileno, en donde el alquileno se une además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 6 miembros; y $\mathbf{R^3}$ es alquileno, en donde el alquileno se une además a $\mathbf{R^2}$ para formar el heterociclilo de 6 miembros. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula I y/o Ib, el compuesto es



; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A

modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-.

Agentes de unión

[00175] Los agentes de unión adecuados para cualquiera de los conjugados proporcionados en la presente invención incluyen, entre otros, anticuerpos, linfocinas (por ejemplo, IL-2 o IL-3), hormonas (por ejemplo, insulina y glucocorticoides), factores de crecimiento (por ejemplo, EGF, transferrina y fibronectina de tipo III), receptores virales, interleucinas o cualquier otra molécula o sustancia de unión a células o de unión a péptidos. Los agentes de unión también incluyen, pero no se limitan a, proteínas de repetición de anquirina e interferones.

[00176] En algunas modalidades, el agente de unión es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo. El anticuerpo puede estar en cualquier forma conocida por los expertos en la técnica. El término "anticuerpo", como se usa en este documento, se refiere a cualquier molécula de unión a antígeno o complejo molecular que comprende al menos una región

determinante de complementariedad (CDR) que se une específicamente o interactúa con un antígeno particular. El término "anticuerpo" incluye moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como multímeros de las mismas (por ejemplo, IgM). Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (abreviada aquí como HCVR o V_H) y una región constante de cadena pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios, C_H1, C_H2 y C_H3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada aquí como LCVR o V_L) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio (C_L1). Las regiones V_H y V_L pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDRs), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FRs). Cada V_H y V_L se compone de tres CDRs y cuatro FRs, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En diferentes modalidades de las descritas en este documento, las FRs de los anticuerpos (o la porción de unión a antígeno de los mismos) adecuados para los compuestos de este documento pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana, o pueden estar modificadas de forma natural o

artificial. Se puede definir una secuencia de consenso de aminoácidos basándose en un análisis en paralelo de dos o más CDRs. El término "anticuerpo", como se usa en este documento, también incluye fragmentos de unión a antígeno de moléculas de anticuerpo completas. Los términos "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo, y similares, como se usan en este documento, incluyen cualquier polipéptido o glicoproteína de origen natural, obtenible enzimáticamente, sintético o genéticamente modificado que se una específicamente a un antígeno para formar un complejo. Los fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo pueden derivarse, por ejemplo, de moléculas de anticuerpo completas usando cualquier técnica estándar adecuada, tal como digestión proteolítica o técnica de ingeniería genética recombinante que implica la manipulación y expresión de ADN que codifica para la variable de anticuerpo y opcionalmente dominios constantes. Dicho ADN es conocido y/o está fácilmente disponible en, por ejemplo, fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (incluidas, por ejemplo, bibliotecas de fagos-anticuerpos), o puede sintetizarse. El ADN se puede secuenciar y manipular químicamente o mediante el uso de técnicas de biología molecular, por ejemplo, para organizar uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear residuos de cisteína, modificar, agregar o eliminar

aminoácidos, etc. Los ejemplos no limitantes de fragmentos de unión a antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) Fragmentos $F(ab')_2$; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv de cadena sencilla (scFv); (vi) fragmentos de dAb; y (vii) unidades de reconocimiento mínimas que consisten en los residuos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (por ejemplo, una CDR aislada tal como un péptido CDR3), o un péptido FR3-CDR3-FR4 restringido. Otras moléculas diseñadas, como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de dominio único, anticuerpos con dominio eliminado, anticuerpos quiméricos, anticuerpos injertados con CDR, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (por ejemplo, nanocuerpos monovalentes, nanocuerpos bivalentes, etc.), inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIPs) y los dominios IgNAR variables de tiburón también se incluyen dentro de la expresión "fragmento de unión a antígeno", como se usa en este documento. Un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo comprenderá típicamente al menos un dominio variable. El dominio variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y generalmente comprenderá al menos una CDR que sea adyacente o en marco con una o más secuencias marco. En los fragmentos de unión a antígeno que tienen un dominio V_H asociado con un dominio V_L, los dominios V_H y V_L pueden estar situados entre sí en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede

ser dimérica y contener dímeros V_H-V_H, V_H-V_L o V_L-V_L. Como alternativa, el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio V_H o V_L monomérico. En determinadas modalidades, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido covalentemente a al menos un dominio constante. Configuraciones ejemplares no limitantes de dominios variables y constantes que pueden encontrarse dentro de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente invención incluyen: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; y (xiv) V_L-C_L. En cualquier configuración de dominios variables y constantes, incluyendo cualquiera de las configuraciones ejemplares enumeradas anteriormente, los dominios variable y constante pueden estar directamente enlazados entre sí o pueden estar enlazados por una región de enlazador o bisagra total o parcial. Una región de bisagra puede constar de al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que den como resultado un enlace flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una sola molécula de polipéptido. Como ocurre con las moléculas de anticuerpos completas, los fragmentos de unión a antígenos pueden ser monoespecíficos o multiespecíficos (por ejemplo, biespecíficos). Un fragmento de unión a antígeno

multiespecífico de un anticuerpo comprenderá típicamente al menos dos dominios variables diferentes, en donde cada dominio variable es capaz de unirse específicamente a un antígeno separado o a un epítopo diferente en el mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico, incluidos los formatos de anticuerpos biespecíficos ejemplares descritos en este documento, puede adaptarse para su uso en el contexto de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente invención usando técnicas de rutina disponibles en la técnica. En determinadas modalidades descritas en el presente documento, los anticuerpos descritos en el presente documento son anticuerpos humanos. El término "anticuerpo humano", como se usa en este documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo, en las CDRs y en particular CDR3. Sin embargo, el término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que se hayan injertado secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, como un ratón, en secuencias marco humanas. El término

"anticuerpo humano" no incluye moléculas de origen natural que normalmente existen sin modificación o intervención/manipulación humana, en un organismo vivo no modificado de origen natural. Los anticuerpos de la invención pueden, en algunas modalidades, ser anticuerpos humanos recombinantes. El término "anticuerpo humano recombinante", como se usa en este documento, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedera (descrito más adelante a continuación), anticuerpos aislados de una biblioteca combinatoria de anticuerpos humanos recombinantes (descritos más adelante), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Tailor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique el corte y empalme de secuencias de genes de inmunoglobulina humana con otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. En ciertas modalidades, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humana,

mutagénesis somática *in vivo*) y, por lo tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque se derivan de las secuencias de V_H y V_L de la línea germinal humana y están relacionadas con ellas, pueden no existir naturalmente dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*. Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que están asociadas con la heterogeneidad de la bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen unidos por un enlace disulfuro de cadena pesada entre cadenas. En una segunda forma, los dímeros no están unidos mediante enlaces disulfuro entre cadenas y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta por una cadena ligera y pesada acoplada covalentemente (medio anticuerpo). Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso después de la purificación por afinidad. La frecuencia de aparición de la segunda forma en varios isotipos de IgG intactos se debe, pero no se limita a, diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región bisagra del anticuerpo. Una sustitución de un solo aminoácido en la región de la bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir significativamente la apariencia de la segunda forma (Angal *et al.* (1993) Molecular Immunology 30: 105) a niveles típicamente observados usando una bisagra

de IgG1 humana. La presente invención abarca anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región bisagra, C_H2 o C_H3 que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada. Los anticuerpos descritos en el presente documento pueden ser anticuerpos aislados. Un "anticuerpo aislado", como se usa en este documento, se refiere a un anticuerpo que se ha identificado y separado y/o recuperado de al menos un componente de su entorno natural. Por ejemplo, un anticuerpo que se ha separado o eliminado de al menos un componente de un organismo, o de un tejido o célula en donde el anticuerpo existe o se produce naturalmente, es un "anticuerpo aislado" para los propósitos de la presente invención. Un anticuerpo aislado también incluye un anticuerpo *in situ* dentro de una célula recombinante. Los anticuerpos aislados son anticuerpos que se han sometido al menos a una etapa de purificación o aislamiento. De acuerdo con determinadas modalidades, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o productos químicos. Los anticuerpos usados en este documento pueden comprender una o más sustituciones, inserciones y/o deleciones de aminoácidos en el marco y/o regiones de CDR de los dominios variables de cadena pesada y ligera en comparación con las secuencias de línea germinal correspondientes de las que se derivaron los anticuerpos. Tales mutaciones pueden determinarse fácilmente

comparando las secuencias de aminoácidos descritas en el presente documento con las secuencias de la línea germinal disponibles, por ejemplo, en bases de datos públicas de secuencias de anticuerpos. La presente invención incluye anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se derivan de cualquiera de las secuencias de aminoácidos descritas en el presente documento, en donde uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones marco y/o CDRs están mutados al residuo correspondiente (s) de la secuencia de la línea germinal a partir de la cual se derivó el anticuerpo, o al residuo correspondiente (s) de otra secuencia de la línea germinal humana, o a una sustitución conservadora de aminoácidos del residuo (s) de la línea germinal correspondiente (tales cambios de secuencia se denominan aquí colectivamente como "mutaciones de la línea germinal"). Una persona con experiencia normal en la técnica, comenzando con las secuencias de la región variable de la cadena pesada y ligera descritas en este documento, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que comprenden una o más mutaciones de la línea germinal individuales o combinaciones de las mismas. En determinadas modalidades, todos los residuos de estructura y/o CDR dentro de los dominios V_H y/o V_L se mutan de nuevo a los residuos encontrados en la secuencia de la línea germinal original de la que se derivó el anticuerpo. En otras modalidades, sólo

ciertos residuos se mutan de nuevo a la secuencia de la línea germinal original, por ejemplo, sólo los residuos mutados que se encuentran dentro de los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de FR4, o sólo los residuos mutados que se encuentran dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. En otras modalidades, uno o más del marco y/o residuo (s) de CDR se mutan en el residuo (s) correspondiente (s) de una secuencia de línea germinal diferente (es decir, una secuencia de línea germinal que es diferente de la secuencia de línea germinal de la que el anticuerpo fue derivado originalmente). Además, los anticuerpos de la presente invención pueden contener cualquier combinación de dos o más mutaciones de la línea germinal dentro de las regiones de marco y/o CDR, por ejemplo, En las que ciertos residuos individuales se mutan al residuo correspondiente de una secuencia de la línea germinal particular mientras que ciertos otros residuos que difieren de la secuencia de la línea germinal original se mantienen o se mutan al residuo correspondiente de una secuencia de la línea germinal diferente. Una vez obtenidos, los anticuerpos y los fragmentos de unión a antígeno que contienen una o más mutaciones de la línea germinal se pueden probar fácilmente para una o más propiedades deseadas, tales como, especificidad de unión mejorada, afinidad de unión aumentada, propiedades biológicas antagonistas o agonistas mejoradas o mejoradas (según sea el caso), inmunogenicidad reducida, etc. Los

anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno obtenidos de esta manera general se incluyen en la presente invención. Los anticuerpos útiles para los compuestos de la presente invención también incluyen anticuerpos que comprenden variantes de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR descritas en la presente que tienen una o más sustituciones conservadoras. El término "epítopo" se refiere a un determinante antigénico que interactúa con un sitio de unión a antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como parátopo. Un solo antígeno puede tener más de un epítopo. Por tanto, diferentes anticuerpos pueden unirse a diferentes áreas de un antígeno y pueden tener diferentes efectos biológicos. Los epítopos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítopo conformacional se produce mediante aminoácidos yuxtapuestos espacialmente de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítopo lineal es uno producido por residuos de aminoácidos adyacentes en una cadena polipeptídica. En determinadas circunstancias, un epítopo puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo o grupos sulfonilo en el antígeno.

[00177] En determinadas modalidades, el anticuerpo comprende una cadena ligera. En determinadas modalidades, la cadena ligera es una cadena ligera kappa. En determinadas modalidades, la cadena ligera es una cadena ligera lambda. En determinadas modalidades, el anticuerpo comprende una cadena

pesada. En algunas modalidades, la cadena pesada es una IgA. En algunas modalidades, la cadena pesada es una IgD. En algunas modalidades, la cadena pesada es una IgE. En algunas modalidades, la cadena pesada es una IgG. En algunas modalidades, la cadena pesada es una IgM. En algunas modalidades, la cadena pesada es una IgG1. En algunas modalidades, la cadena pesada es una IgG2. En algunas modalidades, la cadena pesada es una IgG3. En algunas modalidades, la cadena pesada es una IgG4. En algunas modalidades, la cadena pesada es una IgA1. En algunas modalidades, la cadena pesada es una IgA2.

[00178] En algunas modalidades, el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fv. En algunas modalidades, el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fab. En algunas modalidades, el fragmento de anticuerpo es un fragmento $F(ab')_2$. En algunas modalidades, el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fab'. En algunas modalidades, el fragmento de anticuerpo es un fragmento scFv (sFv). En algunas modalidades, el fragmento de anticuerpo es un fragmento scFv-Fc.

[00179] En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo policlonal. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico que incluye un primer dominio de unión a antígeno (también denominado en el presente

documento como "D1") y un segundo dominio de unión a antígeno (también denominado en el presente documento como "D2").

[00180] Como se usa en este documento, la expresión "dominio de unión a antígeno" significa cualquier péptido, polipéptido, molécula de ácido nucleico, molécula de tipo armazón, molécula de presentación de péptidos o construcción que contiene polipéptido que es capaz de unirse específicamente a un antígeno particular de interés (por ejemplo, PRLR o STEAP2). El término "se une específicamente" o similares, como se usa en este documento, significa que el dominio de unión al antígeno forma un complejo con un antígeno particular caracterizado por una constante de disociación (K_D) de 1 μM o menos, y no se une a otros antígenos no relacionados. en condiciones de prueba ordinarias. Los "antígenos no relacionados" son proteínas, péptidos o polipéptidos que tienen menos del 95% de identidad de aminoácidos entre sí.

[00181] Las categorías ejemplares de dominios de unión a antígeno que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen anticuerpos, porciones de anticuerpos que se unen a antígenos, péptidos que interactúan específicamente con un antígeno particular (por ejemplo, pepticuerpos), moléculas receptoras que interactúan específicamente con un antígeno particular, proteínas que comprenden una porción de unión a ligando de un receptor que se une específicamente a un antígeno particular, armazones de unión a antígeno (por

ejemplo, DARPins, proteínas de repetición HEAT, proteínas de repetición ARM, proteínas de repetición tetratricopeptide y otros armazones a base de proteínas repetidas, etc., [véase, por ejemplo, Boersma y Pluckthun, 2011, *Curr. Opin. Biotechnol.* 22: 849-857, y referencias citadas en el mismo]), y aptámeros o porciones de los mismos.

[00182] Los métodos para determinar si dos moléculas se unen específicamente entre sí son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, diálisis de equilibrio, resonancia de plasmón superficial y similares. Por ejemplo, un dominio de unión a antígeno, como se usa en el contexto de la presente invención, incluye polipéptidos que se unen a un antígeno particular (por ejemplo, una molécula objetivo [T] o una proteína efectora de internalización [E]) o una porción del mismo con una K_D de menos de aproximadamente 1 µM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 250 nM, menos de aproximadamente 125 nM, menos de aproximadamente 60 nM, menos de aproximadamente 30 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 5 nM, menos de aproximadamente 2 nM, menos de aproximadamente 1 nM, menos de aproximadamente 500 pM, menos de aproximadamente 400 pM, menos de aproximadamente 300 pM, menos de aproximadamente 200 pM, menos de aproximadamente 100 pM, menos de aproximadamente 90 pM, menos menos de aproximadamente 80 pM, menos de aproximadamente 70 pM, menos de aproximadamente 60 pM, menos de aproximadamente

50 pM, menos de aproximadamente 40 pM, menos de aproximadamente 30 pM, menos de aproximadamente 20 pM, menos de aproximadamente 10 pM, menos de aproximadamente 5 pM, menos de aproximadamente 4 pM, menos de aproximadamente 2 pM, menos de aproximadamente 1 pM, menos de aproximadamente 0.5 pM, menos de aproximadamente 0.2 pM, menos de aproximadamente 0.1 pM o menos de aproximadamente 0.05 pM, como se mide en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie.

[00183] En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo quimérico. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humano.

[00184] En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo anti-PSMA, anti-PRLR, anti-MUC16, anti-HER2 o anti-EGFRvIII o anti-STEAP2. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo anti-PRLR o anti HER2. En algunas modalidades, el anticuerpo, o su fragmento de unión a antígeno, es anti-STEAP2. En algunas modalidades, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, es anti-PRLR.

[00185] El anticuerpo puede tener especificidad de unión para cualquier antígeno que se considere adecuado para los expertos en la técnica. En determinadas modalidades, el antígeno es una molécula transmembrana (por ejemplo, un receptor). En una modalidad, el antígeno se expresa en un tumor. En algunas modalidades, los agentes de unión interactúan o se unen a

antígenos tumorales, incluidos antígenos específicos para un tipo de tumor o antígenos que se comparten, sobreexpresan o modifican en un tipo particular de tumor. En una modalidad, el antígeno se expresa en tumores sólidos. Los antígenos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, lipoproteínas; alfa-1-antitripsina; un antígeno asociado a linfocitos T citotóxico (CTLA), tal como CTLA-4; factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); receptores de hormonas o factores de crecimiento; proteína A o D; receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), EpCAM, GD3, FLT3, PSMA, PSCA, MUC1, MUC16, STEAP, STEAP2, CEA, TENB2, receptores EphA, receptores EphB, receptor de folato, FOLRI, mesotelina, cripto, alfavbeta6, integrinas, VEGF, VEGFR, EGFR, receptor de transferrina, IRTA1, IRTA2, IRTA3, IRTA4, IRTA5; proteínas CD tales como CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD8, CD11, CD14, CD19, CD20, CD21, CD22, CD25, CD26, CD28, CD30, CD33, CD36, CD37, CD38, CD40, CD44, CD52, CD55, CD56, CD59, CD70, CD79, CD80, CD81, CD103, CD105, CD134, CD137, CD138, CD152, o un anticuerpo que se une a uno o más antígenos asociados a tumores o receptores de superficie celular descritos en la publicación de EE.UU. 2008/0171040 o la publicación de los Estados Unidos No. 2008/0305044 incorporada cada una en su totalidad por referencia; eritropoyetina; factores osteoinductivos; inmunotoxinas; una proteína morfogenética ósea (BMP); receptores de células T; proteínas de membrana de superficie;

integrinas, tales como CD11a, CD11b, CD11c, CD18, una ICAM, VLA-4 y VCAM; un antígeno asociado a tumores tales como AFP, ALK, B7H4, proteínas BAGE, β-catenina, brc-abl, BRCA1, BORIS, CA9 (anhidrasa carbónica IX), caspasa-8, CD20, CD40, CD123, CDK4, CEA, CLEC12A, c-kit, cMET, CTLA4, ciclina-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, endoglina, Epcam, EphA2, ErbB2/Her2, ErbB3/Her3, ErbB4/Her4, ETV6-AML, Fra-1, FOLR1, proteínas GAGE, GD2, GD3, GloboH, glypican-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/EBNA1, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, IGF1R, LGR5, LMP2, proteínas MAGE, MART-1, mesotelina, ML-IAP, Muc1, Muc16, CA-125, MUM1, NA17, NGEP, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, OX40, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PDGFR-α, PDGFR-β, PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D, PLAC1, PRLR, PRAME, PSCA, PSGR, PSMA (FOLH1), proteínas RAGE, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, Steap-1, Steap-2, STn, survivina, TAG-72, TGF-β, TMPRSS2, Tn, TNFRSF17, TRP-1, TRP-2, tirosinasa y uroplaquina-3 y fragmentos de cualquiera de los polipéptidos enumerados anteriormente; antígenos expresados en la superficie celular; MUC16; c-MET; moléculas tales como los receptores captadores de clase A, incluido el receptor captador A (SR-A), y otras proteínas de membrana tales como el miembro relacionado con la familia B7, incluido el conjunto V y el dominio 4 que contiene Ig (VSIG4), el receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF1R), receptor de asialoglicoproteína (ASGPR) y proteína de tipo precursor beta amiloide 2 (APLP-2); receptor de macrófagos con

estructura de colágeno (MARCO), receptor de barrido con lectina de tipo C (SRCL) y receptor de barrido A-5 (SCARA5), COLEC12, receptores de barrido de macrófagos de clase B, incluidos CD36, LIMPII, SRBI, SRBII, receptor de barrido de clase D CD68 y glicoproteína de membrana lisosomal (LAMP), receptor eliminador de clase E que incluye el receptor 1 de lipoproteína de baja densidad oxidada similar a lectina LOX-1 y Dectin-1, receptores eliminadores de clase F, incluido el receptor eliminador expresado por células endoteliales-I (SREC-I) y SREC-II, así como dominios similares al factor de crecimiento epidérmico múltiple (EGF) (MEGF) 10, ligando 16 de quimiocinas CXC del receptor eliminador de clase G (CXCL16), receptores eliminadores de clase H que incluyen fasciclina, similar a EGF, tipo lamina tipo EGF y receptor de barrido que contiene dominio de enlace-1 (FEEL-1) y -2 (FEEL-2), receptor de barrido de clase I CD163 y receptor de barrido de clase J para productos finales de glicación avanzada (RAGE), otra superfamilia de lectinas de tipo C miembros incluidos DEC205, CD206, Decti n-2, Mincle, DC-SIGN y DNGR-1, y otras proteínas de membrana tales como el miembro relacionado con la familia B7 que incluye V-set y el dominio Ig 4 que contiene (VSIG4); componentes de la lista AXL, BAFFR, BCR, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD168, CD177, CD209, CD209L, CD226, CD248, CD27, CD274, CD276, CD300A, CD45, CD46, CD47, CD48, CD62E, CD68,

CD69, CD74, CD79a, CD79b, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FCamR, FCMR, FcR's, Fire, GITR, HER2, HHLA2, HLA clase II, HVEM, ICOSLG, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rg, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, LAG3, LIFR, MAG/Siglec-4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, TACI, componentes/asociados de la lista de TCR, PTCRA, TCRb, CD3z, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TNF-α, TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, y VTCN1. En algunas modalidades, el agente de unión es adalimumab o infliximab. En algunas modalidades, el agente de unión es alemtuzumab, muromonab, rituximab, tosituzumab o anticuerpos agonistas (donde la estimulación inmunológica podría ser parte del mecanismo de acción pretendido). En algunas modalidades, el antígeno es PRLR o HER2. En algunas modalidades, el antígeno es STEAP2. En algunas modalidades, el antígeno es STEAP2 humano. En algunos ejemplos, las proteínas MAGE se seleccionan de MAGE-1, -2, -3, -4, -6 y -12. En algunos ejemplos, las proteínas GAGE se seleccionan de GAGE-1 y GAGE-2.

[00186] Los antígenos ejemplares también incluyen, pero no se limitan a, BCMA, SLAMF7, GPNMB, MSR1 y UPK3A. Los antígenos

ejemplares también incluyen, pero no se limitan a, MUC16, STEAP2 y HER2.

[00187] En algunas modalidades, los antígenos incluyen MUC16. En algunas modalidades, los antígenos incluyen STEAP2. En algunas modalidades, los antígenos incluyen PSMA. En algunas modalidades, los antígenos incluyen MSR1. En algunas modalidades, los antígenos incluyen HER2. En algunas modalidades, el antígeno es el receptor de prolactina (PRLR) o el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA). En algunas modalidades, el antígeno es MUC16. En algunas modalidades, los antígenos incluyen PSMA. En algunas modalidades, el antígeno es HER2. En algunas modalidades, el antígeno es STEAP2. En algunas modalidades, el antígeno es MSR1.

[00188] En determinadas modalidades, el anticuerpo comprende un residuo de glutamina en una o más posiciones de la cadena pesada numeradas 295 en el sistema de numeración EU. En la presente invención, esta posición se denomina glutamina 295, Gln295 o Q295. Los expertos reconocerán que este es un residuo de glutamina conservado en la secuencia de tipo salvaje de muchos anticuerpos. En otras modalidades útiles, el anticuerpo se puede diseñar para que comprenda un residuo de glutamina. En determinadas modalidades, el anticuerpo comprende una o más mutaciones N297Q. Las técnicas para modificar una secuencia de anticuerpo para incluir un residuo de glutamina están dentro

del conocimiento de los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Ausubel *et al. Current Protoc. Mol. Biol.*).

[00189] En algunas modalidades, el anticuerpo, o su fragmento de unión a antígeno, conjugado con el enlazador-carga útil o la carga útil puede ser un anticuerpo que se dirige a STEAP2. Los anticuerpos anti-STEAP susceptibles o sus fragmentos de unión a antígeno incluyen aquellos, por ejemplo, en la publicación internacional No. WO 2018/058001 A1, incluidos los que comprenden las secuencias de aminoácidos descritas en la Tabla 1, en la página 75 de la misma. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-STEAP2 es H1H7814N de WO 2018/058001 A1, que comprende las CDR de H1M7814N en la misma publicación. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-STEAP2 comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR)-1 que comprende SEQ ID NO: 2; una HCDR2 que comprende SEQ ID NO: 3; una HCDR3 que comprende SEQ ID NO: 4; una región determinante de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR)-1 que comprende SEQ ID NO: 6; una LCDR2 que comprende SEQ ID NO: 7; y una LCDR3 que comprende SEQ ID NO: 8. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-STEAP2 comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende SEQ ID NO: 5. En cualquiera de las modalidades anteriores, el anticuerpo anti-STEAP2 se puede preparar mediante mutagénesis dirigida al sitio para insertar un residuo

de glutamina en un sitio sin dar como resultado la función o unión del anticuerpo inhabilitada. Por ejemplo, en cualquiera de las modalidades anteriores, el anticuerpo anti-STEAP2 puede comprender una mutación Asn297Gln (N297Q). Dichos anticuerpos que tienen una mutación N297Q también pueden contener uno o más residuos de glutamina naturales adicionales en sus regiones variables, que pueden ser accesibles a la transglutaminasa y, por lo tanto, capaces de conjugarse con una carga útil o una enlazador-carga útil (Tabla A). En ciertas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) dentro de una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 1; y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) dentro de una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 5. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NO: 1; y una secuencia de aminoácidos LCVR de SEQ ID NO: 5. La publicación internacional No. WO 2018/058001 A1 se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00190] En algunas modalidades, el anticuerpo, o su fragmento de unión a antígeno, conjugado con el enlazador-carga útil o la carga útil puede ser un anticuerpo que se dirige al receptor

de prolactina humano (PRLR). Anticuerpos anti-PRLR adecuados o fragmentos de unión a antígeno de los mismos incluyen aquellos, por ejemplo, en la publicación internacional No. WO 2015/026907 A1, incluyendo aquellos que comprenden secuencias de aminoácidos descritas en la Tabla 1, en la página 36 del mismo. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PRLR es H1H6958N2 de WO 2015/026907 A1, que comprende las CDRs de H2M6958N2 en la misma publicación. La expresión "PRLR" incluye moléculas de PRLR monoméricas y multiméricas, como las descritas en WO 2015/026907. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PRLR comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR)-1 que comprende SEQ ID NO: 10; una HCDR2 que comprende SEQ ID NO: 11; una HCDR3 que comprende SEQ ID NO: 12; una región determinante de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR)-1 que comprende SEQ ID NO: 14; una LCDR2 que comprende SEQ ID NO: 15; y una LCDR3 que comprende SEQ ID NO: 16. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PRLR comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende SEQ ID NO: 9 y una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende SEQ ID NO: 13. En cualquiera de las modalidades anteriores, el anticuerpo anti-PRLR se puede preparar mediante mutagénesis dirigida al sitio para insertar un residuo de glutamina en un sitio sin que resulte en la función o unión del anticuerpo inhabilitada. Por ejemplo, en cualquiera de las modalidades anteriores, el

anticuerpo anti-PRLR puede comprender una mutación Asn297Gln (N297Q). Dichos anticuerpos que tienen una mutación N297Q también pueden contener uno o más residuos de glutamina naturales adicionales en sus regiones variables, que pueden ser accesibles a la transglutaminasa y, por lo tanto, capaces de conjugarse con una carga útil o una enlazador-carga útil (Tabla A). En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) dentro de una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 9; y tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) dentro de una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 13. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de HCVR de SEQ ID NO: 9; y una secuencia de aminoácidos LCVR de SEQ ID NO: 13. La publicación internacional No. WO 2015/026907 A1 se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Tabla A. Secuencias de anticuerpos ejemplares H1H7814N (anti-STEAP2) y H1H6958N (anti-PRLR)

SEQ ID NO:	Molécula / Anticuerpo	Región	Secuencia
1	H1H7814N	HCVR	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTISSY GMNWVRQAPGKGLEWVAVISYDGGNKYSV DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDSA VYYCARGRYFDLWGRGTLVTVSS
2	H1H7814N	HCDR1	GFTISSYG
3	H1H7814N	HCDR2	ISYDGGNK
4	H1H7814N	HCDR3	ARGRYFDL
5	H1H7814N	LCVR	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWL AWYQQKPGRAPNLLISKASSLKSGVPSRFSGS GSGTEFTLTVSSLQPDDFATYYCQQYYSYSYT FGQGTKLEIK
6	H1H7814N	LCDR1	QSISSW
7	H1H7814N	LCDR2	KAS
8	H1H7814N	LCDR3	QQYYSYSYT

SEQ ID NO:	**Molécula / Anticuerpo**	**Región**	**Secuencia**
9	H1H6958N2	HCVR	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCGASGFTFRN YGMQWVRQGPGKGLEWVTLISFDGNDKYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRTEDTAV YYCARGGDFDYWGQGTLVTVSS
10	H1H6958N2	HCDR1	GFTFRNYG
11	H1H6958N2	HCDR2	ISFDGNDK
12	H1H6958N2	HCDR3	ARGGDFDY
13	H1H6958N2	LCVR	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRKDL GWYQQKPGKAPKRLIYAASSLHSGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPM YTFGQGTKLEIK
14	H1H6958N2	LCDR1	QDIRKD
15	H1H6958N2	LCDR2	AAS
16	H1H6958N2	LCDR3	LQHNSYPMYT
17	hPRLR ecto-MMH		MHRPRRRGTRPPPLALLAALLLAARGADAQL PPGKPEIFKCRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPT NYSLTYHREGETLMHECPDYITGGPNSCHFG KQYTSMWRTYIMMVNATNQMGSSFSDELYV DVTYIVQPDPPLELAVEVKQPEDRKPYLWIK WSPPTLIDLKTGWFTLLYEIRLKPEKAAEWEI HFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQVRCKPDHG YWSAWSPATFIQIPSDFTMNDEQKLISEEDLG GEQKLISEEDLHHHHHH

[00191] Esta invención proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a STEAP2, que comprenden una HCVR que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de

aminoácidos de HCVR enumeradas en la Tabla A, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia con los mismos.

[00192] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a STEAP2, que comprenden una LCVR que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos del LCVR enumeradas en la Tabla A, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia con los mismos.

[00193] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a STEAP2, que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) que comprenden cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR enumeradas en la Tabla A emparejadas con cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCVR enumeradas en la Tabla A. De acuerdo con ciertas modalidades, esta invención proporciona anticuerpos, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos, que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR contenidas en cualquiera de los anticuerpos anti-STEAP2 ejemplares enumerados en la Tabla A. En ciertas modalidades, el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR se selecciona del grupo

que consiste en: 250/258; como se describe en la publicación internacional No. WO 2018/058001 A1, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00194] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a STEAP2, que comprenden una CDR1 de cadena pesada (HCDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCDR1 enumeradas en la Tabla A o una secuencia sustancialmente similar de las mismas tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00195] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a STEAP2, que comprenden una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCDR2 enumeradas en la Tabla A o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00196] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a STEAP2, que comprenden una CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCDR3 enumeradas en la Tabla A o una secuencia sustancialmente

similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00197] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a STEAP2, que comprenden una CDR1 de cadena ligera (LCDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCDR1 enumeradas en la Tabla A o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00198] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a STEAP2, que comprenden una CDR2 de cadena ligera (LCDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCDR2 enumeradas en la Tabla A o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00199] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a STEAP2, que comprenden una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCDR3 enumeradas en la Tabla A o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%,

al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00200] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a STEAP2, que comprenden un par de secuencias de aminoácidos HCDR3 y LCDR3 (HCDR3/LCDR3) que comprenden cualquiera de las secuencias de aminoácidos HCDR3 enumeradas en la Tabla A emparejadas con cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCDR3 enumeradas en la Tabla A. De acuerdo con ciertas modalidades, esta invención proporciona anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCDR3/LCDR3 contenido en cualquiera de los ejemplos de anticuerpos anti-STEAP2 enumerados en la Tabla A. En ciertas modalidades, el par de secuencias de aminoácidos de HCDR3/LCDR3 se selecciona del grupo que consiste en: 256/254; como se describe en la publicación internacional No. WO 2018/058001 A1, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00201] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a STEAP2, que comprende un conjunto de seis CDR (es decir, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) contenidas en cualquiera de los anticuerpos anti-STEAP2 ejemplares. enumerados en la Tabla A. En ciertas modalidades, el conjunto de secuencias de aminoácidos HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 se selecciona del grupo que consiste en: 252-254-256-

260-262-264; como se describe en la publicación internacional No. WO 2018/058001 A1, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00202] En una modalidad relacionada, esta invención proporciona anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a STEAP2, que comprenden un conjunto de seis CDR (es decir, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) contenidas dentro de un par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR como se define por cualquiera de los anticuerpos anti-STEAP2 ejemplares enumerados en la Tabla A. Por ejemplo, esta invención incluye anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a STEAP2, que comprende HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2 - Conjunto de secuencias de aminoácidos de LCDR3 contenido dentro de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en: 250/258; como se describe en la publicación internacional No. WO 2018/058001 A1, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Los métodos y técnicas para identificar las CDR dentro de las secuencias de aminoácidos de HCVR y LCVR son bien conocidos en la técnica y pueden usarse para identificar las CDR dentro de las secuencias de aminoácidos de HCVR y/o LCVR especificadas descritas en el presente documento. Las convenciones ejemplares que pueden usarse para identificar los límites de las CDR incluyen, por ejemplo, la definición de

Kabat, la definición de Chothia y la definición de AbM. En términos generales, la definición de Kabat se basa en la variabilidad de secuencia, la definición de Chothia se basa en la ubicación de las regiones de bucle estructural y la definición de AbM es un compromiso entre los enfoques de Kabat y Chothia. Véase, por ejemplo, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273:927-948 (1997); y Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9268-9272 (1989). Las bases de datos públicas también están disponibles para identificar secuencias de CDR dentro de un anticuerpo.

[00203] Esta invención proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a PRLR, que comprenden una HCVR que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR enumeradas en la Tabla A, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia con los mismos.

[00204] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a PRLR, que comprenden una LCVR que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCVR enumeradas en la Tabla A, o

una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia con los mismos.

[00205] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a PRLR, que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) que comprenden cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR enumeradas en la Tabla A emparejadas con cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCVR enumeradas en la Tabla A. De acuerdo con ciertas modalidades, esta invención proporciona anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR contenidas en cualquiera de los anticuerpos anti-PRLR ejemplares enumerados en la Tabla A En ciertas modalidades, el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR se selecciona del grupo que consiste en: 18/26; 66/74; 274/282; 290/298; y 370/378; como se describe en la publicación internacional No. WO 2015/026907 A1, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00206] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a PRLR, que comprenden una CDR1 de cadena pesada (HCDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCDR1 enumeradas en la Tabla A o una secuencia sustancialmente

similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00207] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a PRLR, que comprenden una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCDR2 enumeradas en la Tabla A o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00208] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a PRLR, que comprenden una CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCDR3 enumeradas en la Tabla A o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00209] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a PRLR, que comprenden una CDR1 de cadena ligera (LCDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCDR1 enumeradas en la Tabla A o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%,

al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00210] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a PRLR, que comprenden una CDR2 de cadena ligera (LCDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCDR2 enumeradas en la Tabla A o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00211] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a PRLR, que comprenden una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCDR3 enumeradas en la Tabla A o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00212] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a PRLR, que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCDR3 y LCDR3 (HCDR3/LCDR3) que comprenden cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCDR3 enumeradas en la Tabla A emparejadas con cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCDR3 enumeradas en la Tabla A. De acuerdo con ciertas modalidades, esta invención proporciona anticuerpos, o

fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCDR3/LCDR3 contenido dentro de cualquiera de los ejemplos de anticuerpos anti-PRLR enumerados en la Tabla A En ciertas modalidades, el par de secuencias de aminoácidos de HCDR3/LCDR3 se selecciona del grupo que consiste en: 24/32; 72/80; 280/288; 296/304; y 376/384; como se describe en la publicación internacional No. WO 2015/026907 A1, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00213] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a PRLR, que comprenden un conjunto de seis CDR (es decir, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) contenidas dentro de cualquiera de los ejemplos de anticuerpos anti-PRLR. enumerados en la Tabla A. En ciertas modalidades, el conjunto de secuencias de aminoácidos HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 se selecciona del grupo que consiste en: 20-22-24-28-30-32; 68-70-72-76-78-80; 276-278-280-284-286-288; 292-294-296-300-302-304; y 372-374-376-380-382-384; como se describe en la publicación internacional No. WO 2015/026907 A1, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00214] En una modalidad relacionada, esta invención proporciona anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a PRLR, que comprenden un conjunto de seis CDRs (es decir, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-

LCDR2-LCDR3) contenidas dentro de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR definido por cualquiera de los anticuerpos anti-PRLR ejemplares enumerados en la Tabla A. Por ejemplo, esta invención incluye anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a PRLR, que comprende un conjunto de secuencias de aminoácidos de HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 contenido en un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consta de: 18/26; 66/74; 274/282; 290/298; y 370/378; como se describe en la publicación internacional No. WO 2015/026907 A1, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Los métodos y técnicas para identificar las CDRs dentro de las secuencias de aminoácidos de HCVR y LCVR son bien conocidos en la técnica y pueden usarse para identificar las CDR dentro de las secuencias de aminoácidos de HCVR y/o LCVR especificadas descritas en el presente documento. Las convenciones ejemplares que pueden usarse para identificar los límites de las CDRs incluyen, por ejemplo, la definición de Kabat, la definición de Chothia y la definición de AbM. En términos generales, la definición de Kabat se basa en la variabilidad de secuencia, la definición de Chothia se basa en la ubicación de las regiones de bucle estructural y la definición de AbM es un compromiso entre los enfoques de Kabat y Chothia. Ver, por ejemplo, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health,

Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273:927-948 (1997); y Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9268-9272 (1989). Las bases de datos públicas también están disponibles para identificar secuencias de CDR dentro de un anticuerpo.

[00215] En cualquiera de las modalidades de compuesto o conjugado proporcionadas, **BA** es un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a PRLR. En cualquiera de las modalidades de compuesto o conjugado proporcionadas, **BA** es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, y la conjugación es a través de al menos un residuo Q295. En cualquiera de las modalidades de compuesto o conjugado proporcionadas, **BA** es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, y la conjugación se realiza a través de dos residuos Q295. En cualquiera de las modalidades de compuesto o conjugado proporcionadas, **BA** es un anticuerpo N297Q o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En cualquiera de las modalidades de compuesto o conjugado proporcionadas, **BA** es un anticuerpo N297Q o un fragmento de unión a antígeno del mismo, y la conjugación se realiza a través de al menos un residuo Q295 y al menos un residuo Q297. En cualquiera de las modalidades de compuesto o conjugado proporcionadas, **BA** es un anticuerpo N297Q o un fragmento de unión a antígeno del mismo, y la conjugación se realiza a través de dos residuos Q295 y dos residuos Q297. En modalidades particulares, la numeración

es de acuerdo con el sistema de numeración de la UE.

[00216] En cualquiera de las modalidades anteriores, **BA** es un anticuerpo anti-MSR1. En determinadas modalidades, **BA** es el anticuerpo anti-MSR1 H1H21234N. En determinadas modalidades, **BA** es el anticuerpo anti-MSR1 H1H21234N N297Q. En determinadas modalidades, **BA** es un anticuerpo anti-MSR1 que comprende una HCVR de acuerdo con SEQ ID NO: 19 y una LCVR de acuerdo con SEQ ID NO: 27. En ciertas modalidades, **BA** es un anticuerpo anti-MSR1 que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis de HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de acuerdo con SEQ ID NOs: 21, 23, 25, 29, 31 y 33, respectivamente. En determinadas modalidades, el HCVR está codificado por SEQ ID NO: 18. En ciertas modalidades, el LCVR está codificado por SEQ ID NO: 26. En ciertas modalidades, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis de HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 están codificados por las secuencias de polinucleótidos de SEQ ID NOs: 20, 22, 24, 28, 30 y 32, respectivamente. N297Q indica que uno o más residuos 297 están mutados de asparagina (N) a glutamina (Q). En determinadas modalidades, cada residuo 297 está mutado a Q. En modalidades preferidas, la numeración se realiza de acuerdo con el sistema de numeración de la UE. En determinadas modalidades de este párrafo, la relación fármaco: anticuerpo (DAR) es de 1 a 4. En determinadas modalidades, DAR es 1, 2, 3 o 4. En determinadas modalidades, DAR es 2. En determinadas

modalidades, DAR es 4.

[00217] Esta invención proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a MSR1, que comprende una HCVR que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR enumeradas en la Tabla B, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia con los mismos.

[00218] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a MSR1, que comprenden una LCVR que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCVR enumeradas en la Tabla B, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia con los mismos.

[00219] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a MSR1, que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) que comprenden cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR enumeradas en la Tabla B emparejadas con cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCVR enumeradas en la Tabla B. De acuerdo con ciertas modalidades, esta invención proporciona anticuerpos, o

fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR contenido en cualquiera de los ejemplos de anticuerpos anti-MSR1 enumerados en la Tabla B. En ciertas modalidades, el par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR se selecciona del grupo que consiste en: 2/10, 23/42, 50/58; 90/98 y 282/290; como se describe en la publicación internacional No. WO 2019/217597 A1, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00220] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a MSR1, que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCDR1 enumeradas en la Tabla B o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00221] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a MSR1, que comprende una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCDR2 enumeradas en la Tabla B o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00222] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a MSR1, que comprende una CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCDR3 enumeradas en la Tabla B o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00223] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a MSR1, que comprenden una CDR1 de cadena ligera (LCDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCDR1 enumeradas en la Tabla B o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00224] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a MSR1, que comprenden una CDR2 de cadena ligera (LCDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCDR2 enumeradas en la Tabla B o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00225] Esta invención también proporciona anticuerpos o

fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a MSR1, que comprenden una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCDR3 enumeradas en la Tabla B o una secuencia sustancialmente similar de los cuales tiene al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de identidad de secuencia.

[00226] Esta invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a MSR1, que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCDR3 y LCDR3 (HCDR3/LCDR3) que comprenden cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCDR3 enumeradas en la Tabla B emparejadas con cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCDR3 enumeradas en la Tabla B. De acuerdo con ciertas modalidades, esta invención proporciona anticuerpos, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos, que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCDR3/LCDR3 contenido en cualquiera de los ejemplos de anticuerpos anti-MSR1 enumerados en la Tabla B. En ciertas modalidades, el par de secuencias de aminoácidos HCDR3/LCDR3 se selecciona del grupo que consiste en: 8/16, 40/48, 56/64; 96/104 y 288/296; como se describe en la publicación internacional No. WO 2019/217591 A1, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00227] Esta invención también proporciona anticuerpos o

fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a MSR1, que comprenden un conjunto de seis CDRs (es decir, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) contenidas en cualquiera de los ejemplos de anticuerpos anti-MSR1. enumerados en la Tabla B. En ciertas modalidades, el conjunto de secuencias de aminoácidos HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 se selecciona del grupo que consiste en: 4-6-8-12-14-16; 36-38-40-44-46-48; 52-54-56-60-62-64; 92-94-96-100-102-104 y 284-286-288-292-294-296; como se describe en la publicación internacional No. WO 2019/217591 A1, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00228] En una modalidad relacionada, esta invención proporciona anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a MSR1, que comprenden un conjunto de seis CDRs (es decir, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) contenidas dentro de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR definido por cualquiera de los ejemplos de anticuerpos anti-MSR1 enumerados en la Tabla B. Por ejemplo, esta invención incluye anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a MSR1, que comprende un conjunto de secuencias de aminoácidos de HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 contenido en un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consta de: 2/10, 23/42, 50/58, 90/98 y 282/290; como se describe en la publicación internacional No. WO 2019/217591

A1, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Los métodos y técnicas para identificar las CDRs dentro de las secuencias de aminoácidos de HCVR y LCVR son bien conocidos en la técnica y pueden usarse para identificar las CDRs dentro de las secuencias de aminoácidos de HCVR y/o LCVR especificadas descritas en el presente documento. Las convenciones ejemplares que pueden usarse para identificar los límites de las CDR incluyen, por ejemplo, la definición de Kabat, la definición de Chothia y la definición de AbM. En términos generales, la definición de Kabat se basa en la variabilidad de secuencia, la definición de Chothia se basa en la ubicación de las regiones de bucle estructural y la definición de AbM es un compromiso entre los enfoques de Kabat y Chothia. Véase, por ejemplo, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273:927-948 (1997); y Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9268-9272 (1989). Las bases de datos públicas también están disponibles para identificar secuencias de CDR dentro de un anticuerpo.

Tabla B. Secuencias de anticuerpos anti-MSR1 ejemplares

SEQ ID NO:	Molécula / Anticuerpo	Región	Secuencia
18	H1H21234N	HCVR	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc acctgcactg tcactggtgg ctccatcagt aggaactact ggagttggat ccggcagccc ccagggaagg gactggaatg gattggatat atctattaca gtgggagtat cgactacaat ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg aagctgagtt ctatgaccgc tgcggacacg gccgtatact actgtgcgag agatcggtgg aactggaaat acggtatgga cgtctggggc caagggacca cggtcatcgt ctcgtca
19	H1H21234N	HCVR	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Gly Ser Ile Ser Arg Asn Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Met Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Trp Asn Trp Lys Tyr Gly Met Asp Val

SEQ ID NO:	Molécula / Anticuerpo	Región	Secuencia
			Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser
20	H1H21234N	HCDR1	ggtggctcca tcagtaggaa ctac
21	H1H21234N	HCDR1	Gly Gly Ser Ile Ser Arg Asn Tyr
22	H1H21234N	HCDR2	atctattaca gtgggagtat c
23	H1H21234N	HCDR2	Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile
24	H1H21234N	HCDR3	gcgagagatc ggtggaactg gaaatacggt atggacgtc
25	H1H21234N	HCDR3	Ala Arg Asp Arg Trp Asn Trp Lys Tyr Gly Met Asp Val
26	H1H21234N	LCVR	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc ctctcctgca gggccagtca gactgttaga aacaactact tagcctggta ccaccagaaa cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag cctgaagatt ttacagtgta ttactgtcac cagtatggta actcaccttg gacgttcggc caagggacca aaatggaaat caaacga
27	H1H21234N	LCVR	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Arg Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

SEQ ID NO:	Molécula / Anticuerpo	Región	Secuencia
			Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Thr Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys Arg
28	H1H21234N	LCDR1	cagactgtta gaaacaacta c
29	H1H21234N	LCDR1	Gln Thr Val Arg Asn Asn Tyr
30	H1H21234N	LCDR2	ggtgcatcc
31	H1H21234N	LCDR2	Gly Ala Ser
32	H1H21234N	LCDR3	caccagtatg gtaactcacc ttggacg
33	H1H21234N	LCDR3	His Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Trp Thr

[00229] Los enlazadores de agente de unión pueden unirse al agente de unión, por ejemplo, anticuerpo o molécula de unión a antígeno, mediante una unión a un aminoácido particular dentro del anticuerpo o molécula de unión a antígeno. Ejemplos de uniones de aminoácidos que se pueden usar en el contexto de esta modalidad de la invención incluyen, por ejemplo, lisina (ver, por ejemplo, US 5,208,020; US 2010/0129314; Hollander *et al., Bioconjugate Chem.*, 2008, 19: 358- 361; WO 2005/089808; US 5,714,586; US 2013/0101546; y US 2012/0585592), cisteína (ver, por ejemplo, US 2007/0258987; WO 2013/055993; WO 2013/055990; WO 2013/053873; WO 2013/053872; WO 2011/130598;

US 2013/0101546; y US 7,750,116), selenocisteína (ver, por ejemplo, WO 2008/122039; y Hofer *et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2008, 105: 12451-12456), formil glicina (véase, por ejemplo, Carrico *et al., Nat. Chem. Biol.,* 2007, 3: 321-322; Agarwal *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013, 110: 46-51, y Rabuka *et al., Nat. Protocols*, 2012, 10: 1052-1067), aminoácidos no naturales (ver, por ejemplo, WO 2013/068874 y WO 2012/166559) y aminoácidos ácidos (véase, por ejemplo, WO 2012/05982). Los enlazadores también se pueden conjugar con una proteína de unión a antígeno mediante la unión a carbohidratos (ver, por ejemplo, US 2008/0305497, WO 2014/065661 y Ryan *et al., Food & Agriculture Immunol*., 2001, 13: 127-130).

[00230] En algunos ejemplos, el agente de unión es un anticuerpo o una molécula de unión a antígeno, y el anticuerpo se une al enlazador a través de un residuo de lisina. En algunas modalidades, el anticuerpo o la molécula de unión al antígeno se une al enlazador a través de un residuo de cisteína.

[00231] Los enlazadores también se pueden conjugar con uno o más residuos de glutamina mediante conjugación quimioenzimática basada en transglutaminasa (véase, por ejemplo, Dennler *et al., Bioconjugate Chem.* 2014, 25, 569-578). Por ejemplo, en presencia de transglutaminasa, se pueden acoplar uno o más residuos de glutamina de un anticuerpo a un compuesto de amina primaria. Los compuestos de amina primaria

incluyen, por ejemplo, cargas útiles o enlazador-cargas útiles, que proporcionan directamente conjugados de anticuerpo y fármaco mediante acoplamiento mediado por transglutaminasa. Los compuestos de amina primaria también incluyen enlazadores y separadores que están funcionalizados con grupos reactivos que pueden reaccionar posteriormente con otros compuestos para la síntesis de conjugados de anticuerpo-fármaco. Los anticuerpos que comprenden residuos de glutamina pueden aislarse de fuentes naturales o modificarse por ingeniería genética para que comprendan uno o más residuos de glutamina. Las técnicas para manipular residuos de glutamina en una cadena polipeptídica de anticuerpo (anticuerpos modificados con glutaminilo o moléculas de unión a antígeno) están dentro de la experiencia de los profesionales en la técnica. En determinadas modalidades, el anticuerpo está aglicosilado.

[00232] En determinadas modalidades, el anticuerpo o un anticuerpo modificado con glutaminilo o molécula de unión a antígeno comprende al menos un residuo de glutamina en al menos una secuencia de cadena de polipéptidos. En determinadas modalidades, el anticuerpo o un anticuerpo modificado con glutaminilo o molécula de unión a antígeno comprende dos polipéptidos de cadena pesada, cada uno con un residuo Gln295 o Q295. En modalidades adicionales, el anticuerpo o un anticuerpo modificado con glutaminilo o molécula de unión a antígeno comprende uno o más residuos de glutamina en un sitio

distinto de una cadena pesada 295. Se incluyen aquí anticuerpos de esta sección que portan mutación (es) N297Q descritas en este documento.

Compuestos de amina primaria

[00233] En determinadas modalidades, los compuestos de amina primaria útiles para el acoplamiento mediado por transglutaminasa de un anticuerpo (o compuesto de unión a antígeno) que comprende una glutamina pueden ser cualquier compuesto de amina primaria que el médico con experiencia ordinaria considere útil. Generalmente, el compuesto de amina primaria tiene la fórmula H_2N-**R**, en donde **R** puede ser cualquier grupo compatible con el anticuerpo y las condiciones de reacción. En determinadas modalidades, **R** es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido.

[00234] En algunas modalidades, el compuesto de amina primaria comprende un grupo reactivo o un grupo reactivo protegido. Los grupos reactivos útiles incluyen azidas, alquinos, cicloalquinos, tioles, alcoholes, cetonas, aldehídos, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, hidrazidas, anilinas y aminas. En determinadas modalidades, el grupo reactivo se selecciona del grupo que consiste en azida, alquino, sulfhidrilo, cicloalquino, aldehído y carboxilo.

[00235] En determinadas modalidades, el compuesto de amina primaria es de acuerdo con la fórmula H_2N-**LL**-**X**, en donde **LL** es

un separador divalente y **X** es un grupo reactivo o grupo reactivo protegido. En modalidades particulares, **LL** es un grupo polietilenglicol (PEG) divalente. En determinadas modalidades, **X** se selecciona del grupo que consiste en -SH, -N_3, alquino, aldehído y tetrazol. En modalidades particulares, X es -N_3.

[00236] En determinadas modalidades, el compuesto de amina primaria está de acuerdo con una de las siguientes fórmulas:

$H_2N-(CH_2)\mathbf{n}-\mathbf{X}$;

$H_2N-(CH_2CH_2O)\mathbf{n}-(CH_2)_\mathbf{p}-\mathbf{X}$;

$H_2N-(CH_2)\mathbf{n}-N(H)C(O)-(CH_2)_\mathbf{m}-\mathbf{X}$;

$H_2N-(CH_2CH_2O)\mathbf{n}-N(H)C(O)-(CH_2CH_2O)_\mathbf{m}-(CH_2)_\mathbf{p}-\mathbf{X}$;

$H_2N-(CH_2)\mathbf{n}-C(O)N(H)-(CH_2)_\mathbf{m}-\mathbf{X}$;

$H_2N-(CH_2CH_2O)\mathbf{n}-C(O)N(H)-(CH_2CH_2O)_\mathbf{m}-(CH_2)_p-\mathbf{X}$;

$H_2N-(CH_2)\mathbf{n}-N(H)C(O)-(CH_2CH_2O)_\mathbf{m}-(CH_2)_\mathbf{p}-\mathbf{X}$;

$H_2N-(CH_2CH_2O)\mathbf{n}-N(H)C(O)-(CH_2)_\mathbf{m}-\mathbf{X}$;

$H_2N-(CH_2)\mathbf{n}-C(O)N(H)-(CH_2CH_2O)_\mathbf{m}-(CH_2)_\mathbf{p}-\mathbf{X}$; y

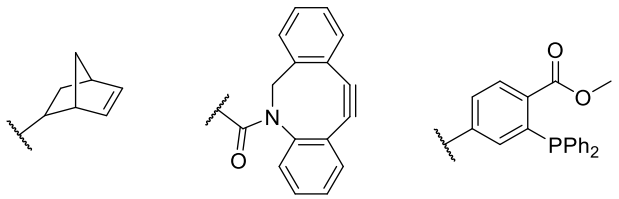
$H_2N-(CH_2CH_2O)\mathbf{n}-C(O)N(H)-(CH_2)_\mathbf{m}-\mathbf{X}$;

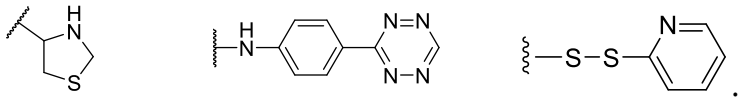
en donde **n** es un número entero seleccionado de 1 a 12;

m es un número entero seleccionado de 0 a 12;

p es un número entero seleccionado de 0 a 2;

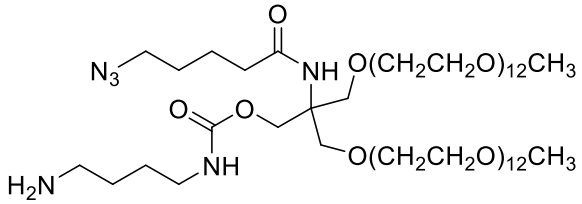
y **X** se selecciona del grupo que consiste en –SH, -N_3, –C≡CH, –C(O)H, tetrazol y cualquiera de

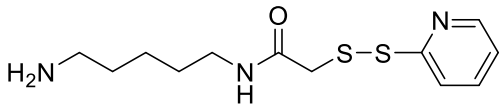


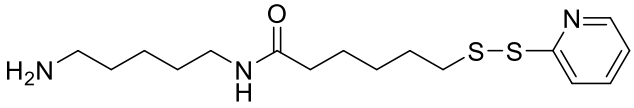


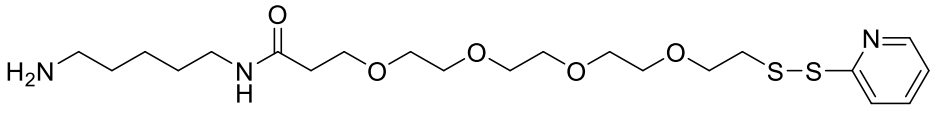
[00237] En lo anterior, cualquiera de los grupos alquilo o alquileno (es decir, $-CH_2-$) puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo con alquilo de C_{1-8}, metilformilo o $-SO_3H$. En determinadas modalidades, los grupos alquilo no están sustituidos.

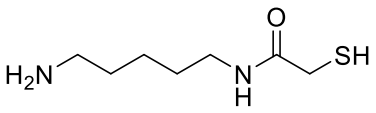
[00238] En ciertas modalidades, el compuesto de amina primaria se selecciona del grupo que consiste en:

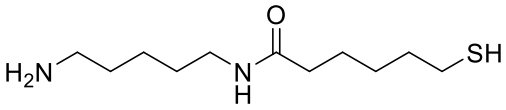


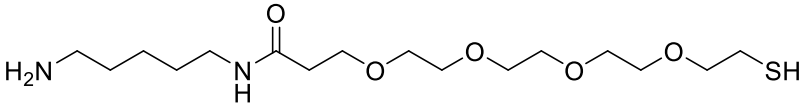


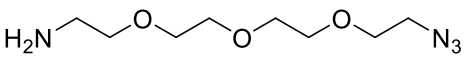


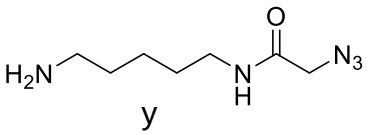




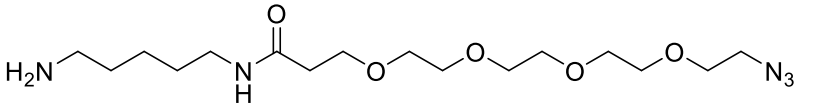




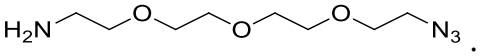




y



[00239] En modalidades particulares, el compuesto de amina primaria es



[00240] Las condiciones ejemplares para las reacciones anteriores se proporcionan en los ejemplos más adelante.

Enlazadores

[00241] En determinadas modalidades, la porción de enlazador **L** de los conjugados descritos en este documento es un resto, por ejemplo un resto divalente, que une covalentemente un agente de unión a un compuesto de carga útil descrito en este

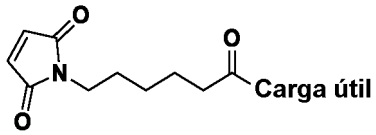
documento. En otros casos, el enlazador **L** es un resto trivalente o multivalente que une covalentemente un agente de unión a un compuesto de carga útil descrito en el presente documento. Se pueden encontrar enlazadores adecuados, por ejemplo, en conjugados de anticuerpo-fármaco e inmunotoxinas; *Antibody-Drug Conjugates and Immunotoxins*; Phillips, G. L., Ed.; Springer Verlag: New York, 2013; *Antibody-Drug Conjugates*; Ducry, L., Ed.; Humana Press, 2013; *Antibody-Drug Conjugates*; Wang, J., Shen, W.-C., y Zaro, J. L., Eds.; Springer International Publishing, 2015, el contenido de cada uno de ellos se incorpora aquí en su totalidad como referencia. En determinadas modalidades, la porción de enlazador **L** del enlazador-cargas útiles descrito en este documento es un resto enlazado covalentemente a un compuesto de carga útil descrito aquí, capaz de unir divalente y covalentemente un agente de unión a un compuesto de carga útil descrito aquí. En otros casos, la porción de enlazador **L** de las enlazador-cargas útiles descritas en este documento es un resto unido covalentemente a un compuesto de carga útil descrito en este documento, capaz de enlazar covalentemente, como un resto trivalente o multivalente, un agente de unión a un compuesto de carga útil descrito en este documento. Los compuestos de carga útil incluyen compuestos de la Fórmulas I, Ib, Ibb y Ibbb anteriores, y sus residuos después de la unión o incorporación con el enlazador **L** son compuestos de enlazador-carga útil. Las

enlazador-cargas útiles se pueden unir además a agentes de unión tales como anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos para formar conjugados de anticuerpo-fármaco. Los expertos en la técnica reconocerán que ciertos grupos funcionales de restos de carga útil son convenientes para unirse a enlazadores y/o agentes de unión. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el enlazador está ausente y las cargas útiles se unen directamente a los agentes de unión. En determinadas modalidades, los profármacos o cargas útiles incluyen funcionalidad hidroxilo, amina o tiol capaz de unirse con residuos peptídicos dentro de los agentes de unión.

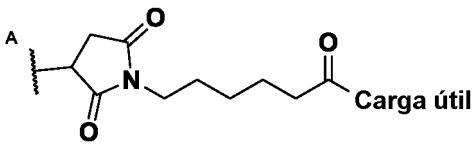
[00242] En determinadas modalidades, los enlazadores son estables en condiciones fisiológicas. En ciertas modalidades, los enlazadores son escindibles, por ejemplo, capaces de liberar al menos la porción de carga útil en presencia de una enzima o en un rango o valor de pH particular. En algunas modalidades, un enlazador comprende un resto escindible con enzima. Los restos escindibles por enzimas ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, enlaces peptídicos, enlaces éster, hidrazonas y enlaces disulfuro. En algunas modalidades, el enlazador comprende un enlazador escindible con catepsina. En algunas modalidades, el enlazador comprende un resto que es estable a ciertos pHs y escindible para liberar la porción de carga útil a otros pHs. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el enlazador es estable a pH fisiológico y capaz de liberar la

porción de carga útil a un pH local en las proximidades de un objetivo.

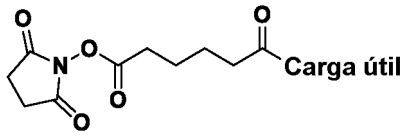
[00243] En algunas modalidades, el enlazador comprende un resto no escindible. En algunas modalidades, el enlazador no escindible se deriva de maleimida. En algunas modalidades, los enlazadores no escindibles se derivan de un éster. En algunas modalidades, el enlazador no escindible se deriva de un éster de *N*-hidroxisuccinimida. En algunas modalidades, el enlazador no escindible se deriva de



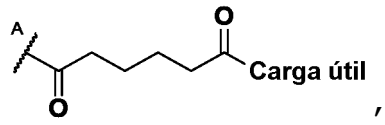
o un residuo del mismo. En algunas modalidades, el residuo de enlazador-carga útil no escindible es



, o un regioisómero del mismo. En algunas modalidades, el enlazador no escindible se deriva de

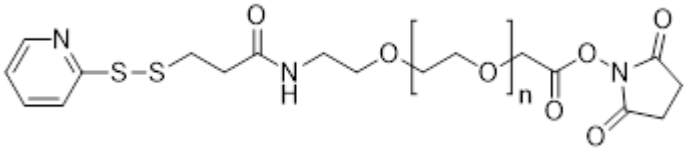


o un residuo del mismo. En algunas modalidades, el residuo de enlazador-carga útil no escindible es

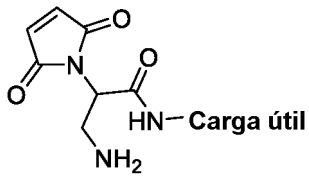


, o un regioisómero del mismo. En una modalidad, el enlazador es ciclohexano carboxilato de maleimida o ácido 4-(*N*-maleimidometil)ciclohexanocarboxílico (MCC), en donde la carga útil se puede añadir a cualquier extremo del

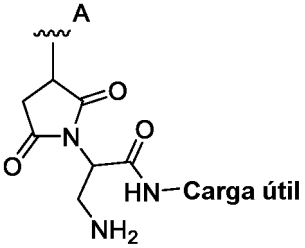
enlazador MCC. En otra modalidad, el enlazador es



, en donde la carga útil se puede agregar a cualquier extremo de este enlazador. En determinadas modalidades, el enlazador es una maleimida autoestabilizante. En una modalidad ejemplar, el enlazador de maleimida autoestabilizante es

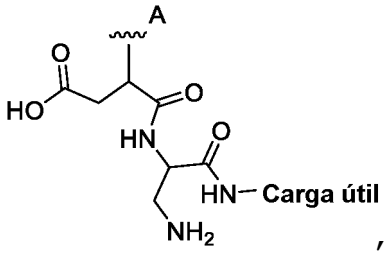


, en donde el enlace del nitrógeno amídico a la carga útil puede ser un enlace directo a la carga útil; o el enlace del nitrógeno amídico a la carga útil, como se muestra, contempla el resto del enlazador. En otra modalidad ejemplar, el enlazador autoestabilizante se manifiesta como



, en donde el enlace del nitrógeno amídico a la carga útil puede ser un enlace directo a la carga útil; o el enlace del nitrógeno amídico a la carga útil, como se muestra, contempla el resto del enlazador. Sin estar ligado a ninguna teoría en particular, el enlazador autoestabilizante incluye restos que estabilizan el enlace del enlazador autoestabilizante a un agente de enlace. Por ejemplo, en algunas modalidades, cuando el enlace de un agente de unión a

un enlazador autoestabilizante es un enlace carbono-azufre (por ejemplo, después de una adición de Michael de un agente enlazante cisteína al enlazador maleimida autoestabilizante), el enlazador estabilizador mitiga las adiciones retro-Michael. Más específicamente, en los enlazadores de maleimida (o succinimida) autoestabilizantes mostrados, la funcionalidad aminometilo facilita la hidrólisis rápida del producto de adición de succinimida Michael para proporcionar



, en donde el enlace del nitrógeno amídico a la carga útil puede ser un enlace directo a la carga útil; o el enlace del nitrógeno de la amida a la carga útil, como se muestra, contempla el resto del enlazador; por lo tanto, disminuye la susceptibilidad a las adiciones retro-Michael. Los expertos en la técnica apreciarán los restos distintos del aminometilo dentro de los enlazadores de maleimida autoestabilizantes que estabilizan los conjugados. En las estructuras $-\overset{A}{\lesssim}-$, indica un enlace a un agente de unión. En las estructuras, en algunos ejemplos, $-\overset{A}{\lesssim}-$ indica un residuo de química de clic que resulta de la reacción de, por ejemplo, un agente de unión que tiene una funcionalidad azida o alquino y una enlazador-carga útil que tiene una funcionalidad alquino o azida complementaria. En las estructuras, en otros ejemplos,

 indica un sulfuro divalente que resulta de la reacción de, por ejemplo, una o más cisteínas de agente de unión con uno o más enlazadores o enlazador-cargas útiles que tienen funcionalidad maleimida mediante reacciones de adición de Michael. En las estructuras, en otros ejemplos,  indica un enlace amida que resulta de la reacción de, por ejemplo, uno o más agentes de unión lisinas con uno o más enlazadores o enlazador-cargas útiles que tienen funcionalidad carboxilo activada o inactivada, como apreciaría un persona experta en la técnica. En una modalidad,  indica un enlace amida que resulta de la reacción de, por ejemplo, uno o más agentes de unión lisinas con uno o más enlazadores o enlazador-cargas útiles que tienen la funcionalidad carboxilo activada, como apreciaría un experto en la técnica.

[00244] En algunas modalidades, los enlazadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos que están unidos químicamente a dos residuos de cisteína de un único agente de unión, por ejemplo, un anticuerpo. Estos enlazadores pueden servir para imitar los enlaces disulfuro del anticuerpo que se rompen como resultado del proceso de conjugación.

[00245] En algunas modalidades, el enlazador comprende uno o más aminoácidos. Los aminoácidos adecuados incluyen naturales, no naturales, estándar, no estándar, proteinogénicos, no proteinogénicos y L- o D- α-aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende alanina, valina, glicina,

leucina, isoleucina, metionina, triptófano, fenilalanina, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina o citrulina, un derivado de la misma o cualquier combinación de los mismos (por ejemplo, dipéptidos, tripéptidos, oligopéptidos, polipéptidos y similares). En determinadas modalidades, una o más cadenas laterales de los aminoácidos están unidas a un grupo de cadena lateral, que se describe a continuación. En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos valina y citrulina (por ejemplo, divalente –Val-Cit– o divalente –VCit–). En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos alanina y alanina, o divalente –AA–. En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos ácido glutámico y alanina, o –EA–. En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos ácido glutámico y glicina, o –EG–. En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos glicina y glicina, o –GG–. En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos glutamina, valina y citrulina, o –Q-V-Cit– o –QVCit–. En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos ácido glutámico, valina y citrulina, o –E-V-Cit– o

–EVCit–. En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos –GGGGS–. En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos –GGGGG–. En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos –GGGGK–. En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos –GFGG–. En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos lisina, valina y citrulina, o –KVCit–. En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos –KVA–. En algunas modalidades, el enlazador es un péptido que comprende o consiste en los aminoácidos –VA–. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, ya lo largo de esta descripción, se usan las designaciones estándar de aminoácidos de tres letras o de una letra, como apreciaría un experto en la técnica. Ejemplos de designaciones de aminoácidos de una sola letra incluyen G para glicina, K para lisina, S para serina, V para valina, A para alanina y F para fenilalanina.

[00246] En algunas modalidades, el enlazador comprende un grupo autoinmolativo. El grupo autoinmolativo puede ser cualquier grupo conocido por los expertos. En modalidades particulares, el grupo autoinmolativo es *p*-aminobencilo (PAB), o un derivado del mismo. Los derivados útiles incluyen *p*-aminobenciloxicarbonilo (PABC). Los expertos reconocerán que

un grupo autoinmolativo es capaz de llevar a cabo una reacción química que libera los átomos restantes de un enlazador de una carga útil.

[00247] En algunas modalidades, el enlazador es:

en donde:

SP^1 es un separador;

SP^2 es un separador;

 es uno o más enlaces al agente de unión;

 es uno o más enlaces a la carga útil;

cada **AA** es un residuo de aminoácido; y

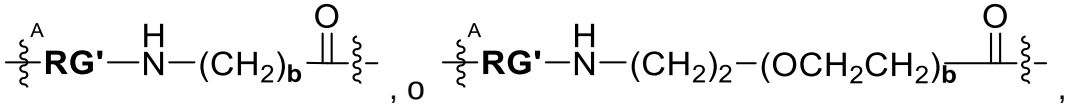
n es un número entero de 0 a 10.

[00248] El separador **SP^1** es un resto que conecta el resto o resto (**AA**)$_n$ con el agente de unión (**BA**) o con un resto de grupo reactivo que está unido a **BA**. Los separadores **SP^1** adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos que comprenden alquileno o poliéter, o ambos. Los extremos de los separadores, por ejemplo, la parte del separador unida al **BA** o un **AA**, pueden ser restos derivados de restos reactivos que se usan para acoplar el anticuerpo o un **AA** al separador durante la síntesis química del conjugado. En ciertas modalidades, **n** es 1, 2, 3 o 4. En modalidades particulares, **n** es 2. En modalidades particulares, **n** es 3. En modalidades particulares, **n** es 4. En ciertas modalidades, cuando **n** es cero, entonces

(**AA**)$_{n}$ es un enlace.

[00249] En algunas modalidades, el separador **SP**^{1} comprende un alquileno. En algunas modalidades, el separador **SP**^{1} comprende un alquileno de C_{5-7}. En algunas modalidades, el separador **SP**^{1} comprende un poliéter. En algunas modalidades, el separador **SP**^{1} comprende un polímero de óxido de etileno tal como polietilenglicol.

[00250] En algunas modalidades, el separador **SP**^{1} es:



en donde:

RG' es un residuo de grupo reactivo que sigue a la reacción de un grupo reactivo **RG** con un agente de unión;

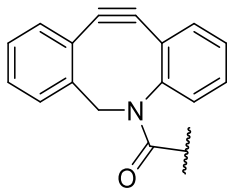
 es un enlace al agente de unión;

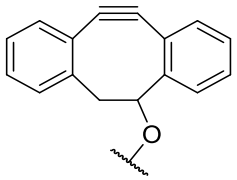
 es un enlace a (**AA**)$_{n}$ en donde **n** es un número entero de 0 a 10; y

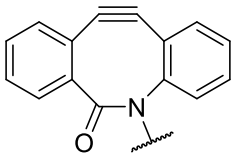
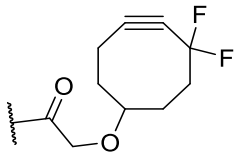
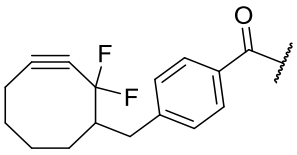
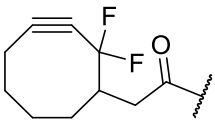
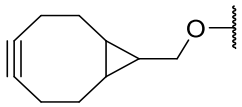
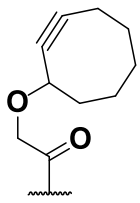
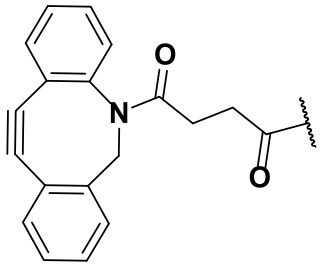
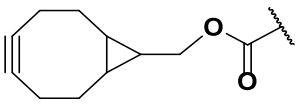
b es un número entero de 2 a 8.

[00251] El grupo reactivo **RG** puede ser cualquier grupo reactivo conocido por los expertos en la técnica que sea capaz de formar uno o más enlaces con el agente de unión. El grupo reactivo **RG** es un resto que comprende una porción en su estructura que es capaz de reaccionar con el agente de unión (por ejemplo, reaccionar con un anticuerpo en sus residuos de cisteína o lisina, o en un resto azida, por ejemplo, un PEG-N_3 funcionalizado anticuerpo en uno o más residuos de glutamina)

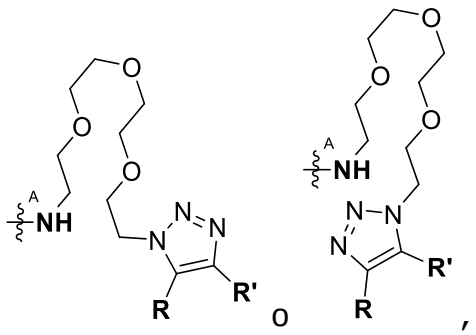
para formar un compuesto de la Fórmula III. Después de la conjugación con el agente de unión, el grupo reactivo se convierte en el residuo del grupo reactivo (**RG'**). Los grupos reactivos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos que comprenden porciones de haloacetilo, isotiocianato, succinimida, N-hidroxisuccinimida o maleimida que son capaces de reaccionar con el agente de unión.

[00252] En determinadas modalidades, los grupos reactivos incluyen, pero no se limitan a, alquinos. En determinadas modalidades, los alquinos son alquinos capaces de experimentar reacciones de 1,3-cicloadición con azidas en ausencia de catalizadores de cobre, tales como alquinos deformados. Los alquinos filtrados son adecuados para cicloadiciones de alquino-azida promovidas por cepas (SPAAC), e incluyen cicloalquinos, por ejemplo, ciclooctinas y alquinos benzanulados. Los alquinos adecuados incluyen, pero no se limitan a, dibenzoazaciclooctino o  (DIBAC);

dibenzociclooctino o  (DIBO);

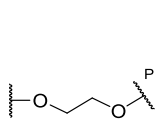
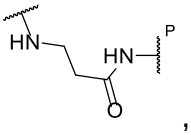
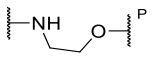
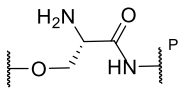
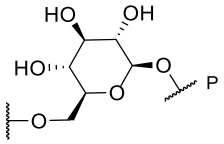
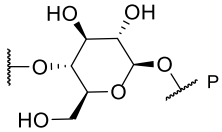
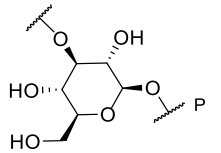
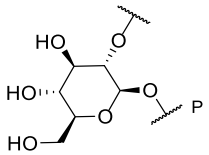
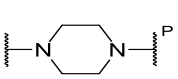
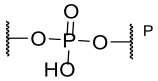
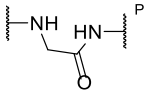
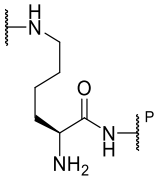
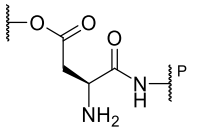
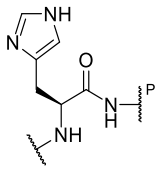
biarilazaciclooctinona o  (BARAC); ciclooctino difluorado o  , o  , o  (DIFO); alquinos sustituidos, por ejemplo, fluorados, aza-cicloalquinos, biciclo[6.1.0]nonino o  (BCN); y derivados de los mismos. Los alquinos particularmente útiles incluyen  ,  , y  ..

[00253] En determinadas modalidades, el agente de unión se une directamente a **RG'**. En determinadas modalidades, el agente de unión se une a **RG'** mediante un separador, por ejemplo **SP^4**, situado entre  y **RG'**. En modalidades particulares, el agente de unión se une indirectamente a **RG'** a través de **SP^4**, por ejemplo, un separador de PEG. Como se analiza en detalle a continuación, en ciertas modalidades, el agente de unión se prepara funcionalizando con uno o más grupos azido. Cada grupo azido es capaz de reaccionar con **RG** para formar **RG'**. En

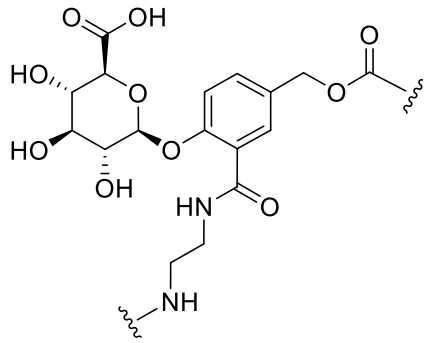
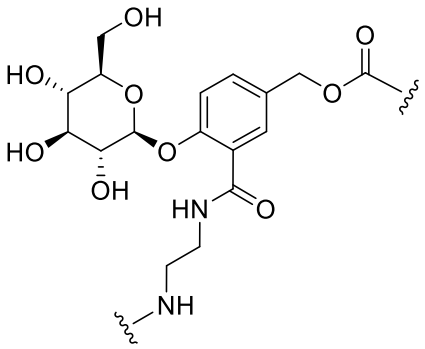
modalidades particulares, el agente de unión se deriva con -PEG-N_3 unido a un residuo de glutamina. En el presente documento se proporcionan ejemplos de agentes de unión derivatizados con -N_3, métodos para su preparación y métodos para su uso en la reacción con **RG**. En determinadas modalidades, RG es un alquino adecuado para participar en 1,3-cicloadiciones, y **RG'** es un resto regioisomérico de 1,2,3-triazolilo formado a partir de la reacción de **RG** con un agente de unión funcionalizado con azido. A modo de ejemplo adicional, en determinadas modalidades, **RG'** está unido al agente de unión como se muestra en  o , o una mezcla de cada regioisómero. Cada **R** y **R'** es como se describe o ejemplifica en el presente documento.

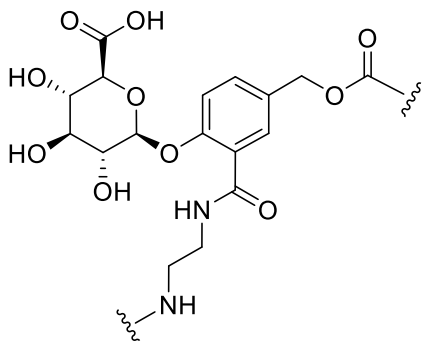
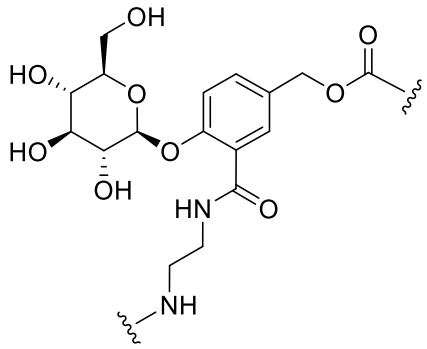
[00254] El separador **SP^2**, cuando está presente, es un resto que conecta el resto **$(AA)_n$** con la carga útil. Los separadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, los descritos anteriormente como separadores **SP^1**. Otros separadores **SP^2** adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos que comprenden alquileno o poliéter, o ambos. Los extremos de los

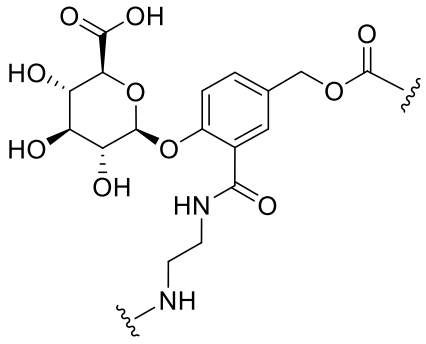
separadores **SP²**, por ejemplo, la parte del separador directamente unida a la carga útil o un **AA**, pueden ser restos derivados de restos reactivos que se usan para acoplar la carga útil o **AA** al separador **SP²** durante la síntesis química del conjugado. En algunos ejemplos, los extremos de los separadores **SP²**, por ejemplo, la porción del separador **SP²** unida directamente a la carga útil o un **AA**, pueden ser residuos de restos reactivos que se usan para acoplar la carga útil o un **AA** al separador durante la síntesis química del conjugado.

[00255] En algunas modalidades, el separador **SP2**, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en –NH-(*p*-C_6H_4)-CH_2–, –NH-(*p*-C_6H_4)-$CH_2OC(O)$-, un amino ácido, un dipéptido, un tripéptido, un oligopéptido, –O–, –N(H)-,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y cualquier combinación de los mismos. En

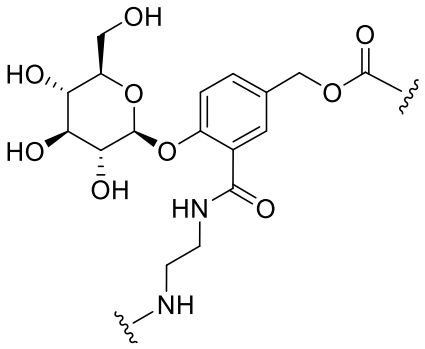
determinadas modalidades, cada $-\overset{P}{\lesssim}-$ es un enlace a la carga útil y cada $-\lesssim-$ es un enlace a $(\mathbf{AA})_n$.

[00256] En las fórmulas anteriores, cada $(\mathbf{AA})_n$ es un aminoácido u, opcionalmente, un residuo de *p*-aminobenciloxicarbonilo (PABC),  o  . Si PABC está presente, en ciertas modalidades, entonces solo está presente un PABC. En determinadas modalidades, el residuo de PABC, si está presente, está unido a una terminal **AA** en el grupo $(\mathbf{AA})_n$, cerca de la

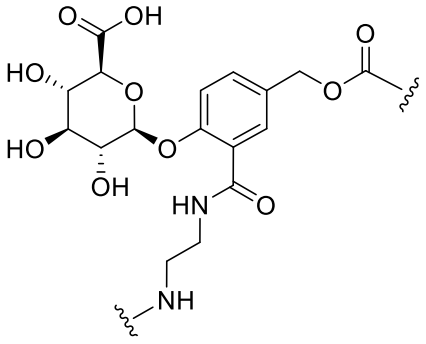
carga útil. Si  o 



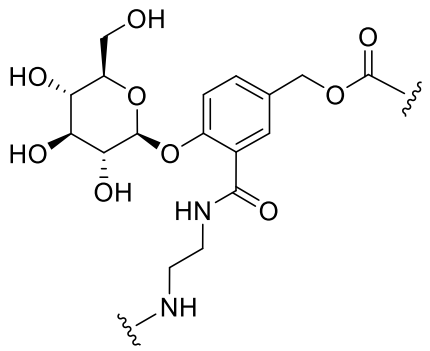
está presente, entonces solo o



está presente. En determinadas

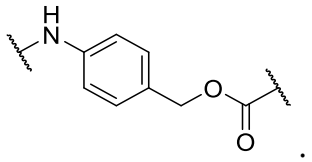


modalidades, el residuo o



, si está presente, está unido a la carga útil mediante el resto benciloxicarbonilo y no hay **AA** presente. Los aminoácidos adecuados para cada **AA** incluyen aminoácidos naturales, no naturales, estándar, no estándar, proteinogénicos, no proteinogénicos y L- o D- α. En algunas modalidades, el **AA** comprende alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptófano, fenilalanina, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina o citrulina, un derivado del mismo, o cualquier combinación de los mismos (por ejemplo, dipéptidos, tripéptidos y oligopéptidos, y similares). En determinadas modalidades, una o más cadenas laterales de los aminoácidos están unidas a un grupo de cadena lateral, que se describe a continuación. En algunas modalidades, **n** es dos. En algunas modalidades, el $(\mathbf{AA})_{\mathbf{n}}$ es valina-citrulina. En algunas modalidades, $(\mathbf{AA})_{\mathbf{n}}$ es citrulina-valina. En algunas modalidades, $(\mathbf{AA})_{\mathbf{n}}$ es valina-alanina. En algunas modalidades, $(\mathbf{AA})_{\mathbf{n}}$ es alanina-valina. En algunas modalidades, $(\mathbf{AA})_{\mathbf{n}}$ es valina-glicina. En algunas

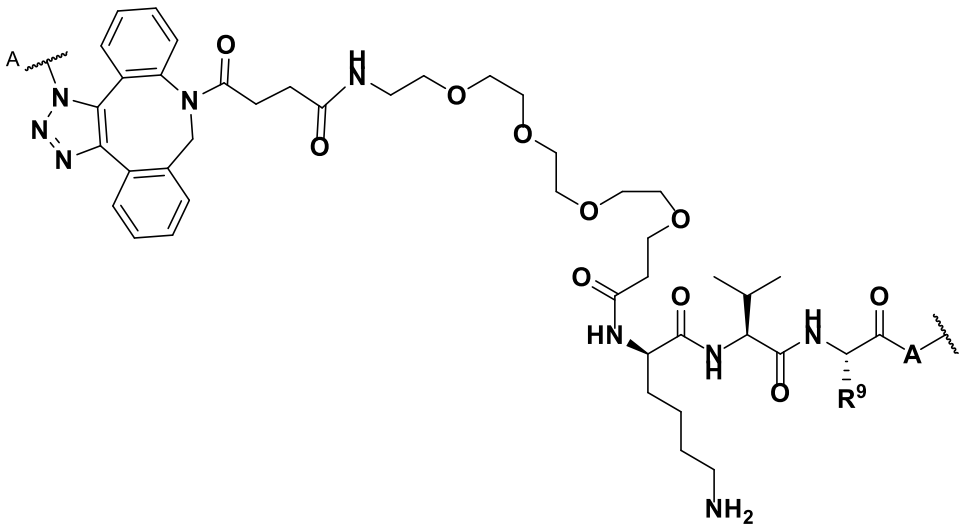
modalidades, (**AA**)$_n$ es glicina-valina. En algunas modalidades, **n** es tres. En algunas modalidades, el (**AA**)$_n$ es valina-citrulina-PABC. En algunas modalidades, (**AA**)$_n$ es citrulina-valina-PABC. En algunas modalidades, (**AA**)$_n$ es glutamato-valina-citrulina. En algunas modalidades, (**AA**)$_n$ es glutamina-valina-citrulina. En algunas modalidades, (**AA**)$_n$ es lisina-valina-alanina. En algunas modalidades, (**AA**)$_n$ es lisina-valina-citrulina. En algunas modalidades, **n** es cuatro. En algunas modalidades, (**AA**)$_n$ es glutamato-valina-citrulina-PABC. En algunas modalidades, (**AA**)$_n$ es glutamina-valina-citrulina-PABC. Los expertos reconocerán PABC como un residuo de *p*-aminobenciloxicarbonilo con la siguiente estructura:



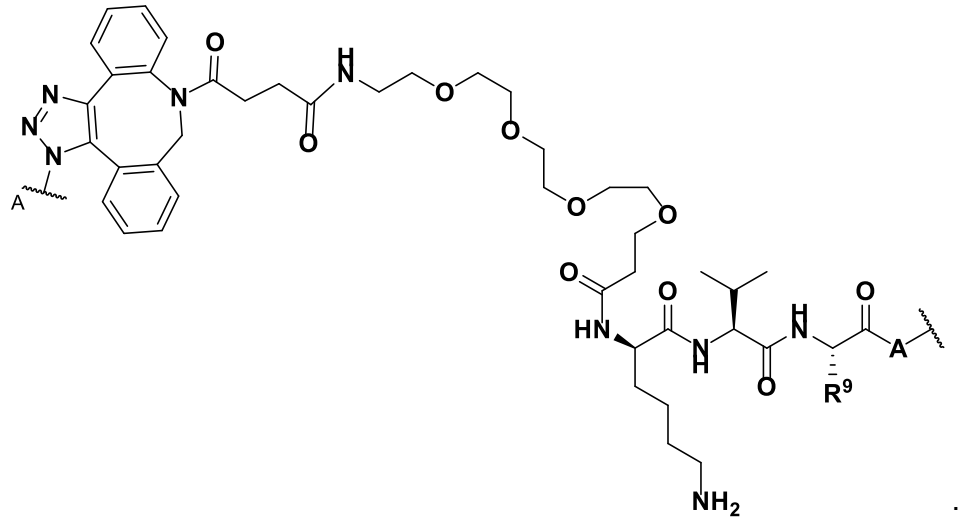
.

Se ha demostrado que el residuo de PABC facilita la escisión de ciertos enlazadores *in vitro* e *in vivo*. Los expertos reconocerán el PAB como un residuo divalente de p-aminobencilo o –NH-(*p*-C_6H_4)-CH_2–.

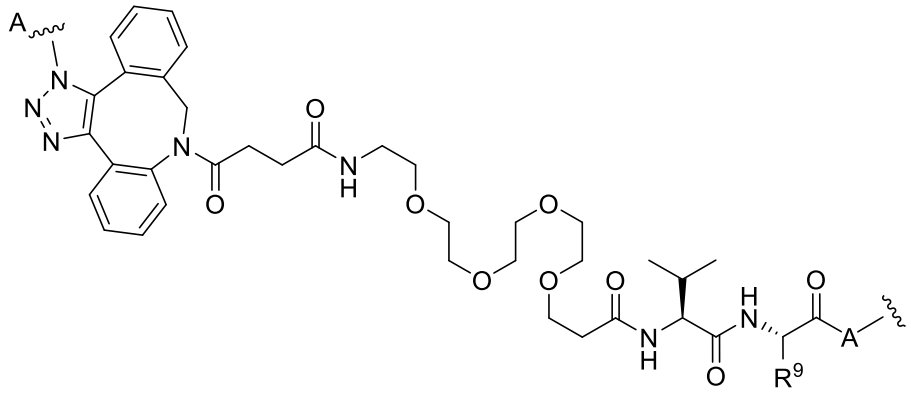
[00257] En algunas modalidades, el enlazador es:



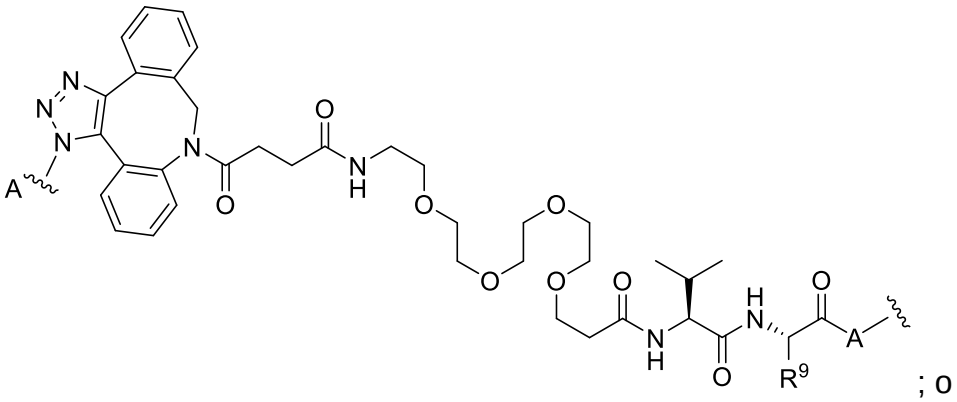
or



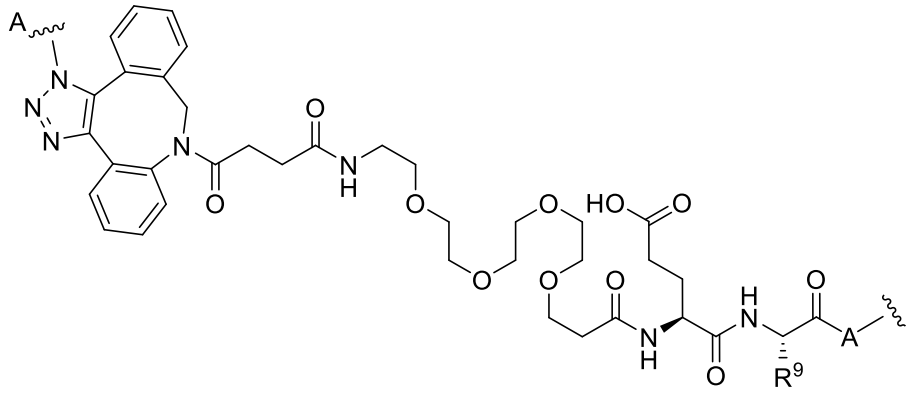
;



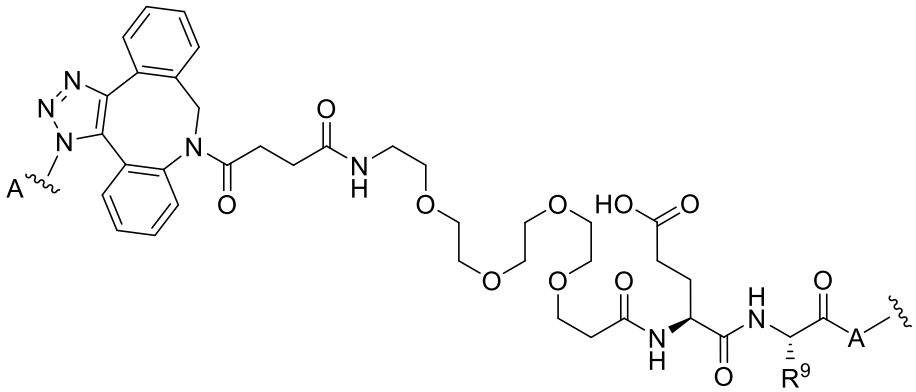
5 or



; o



o

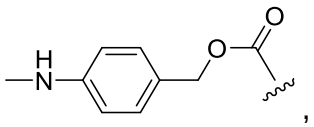
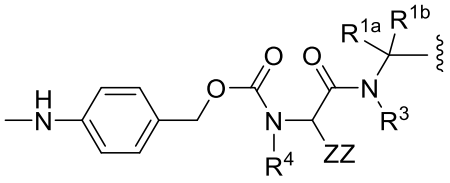


en donde:

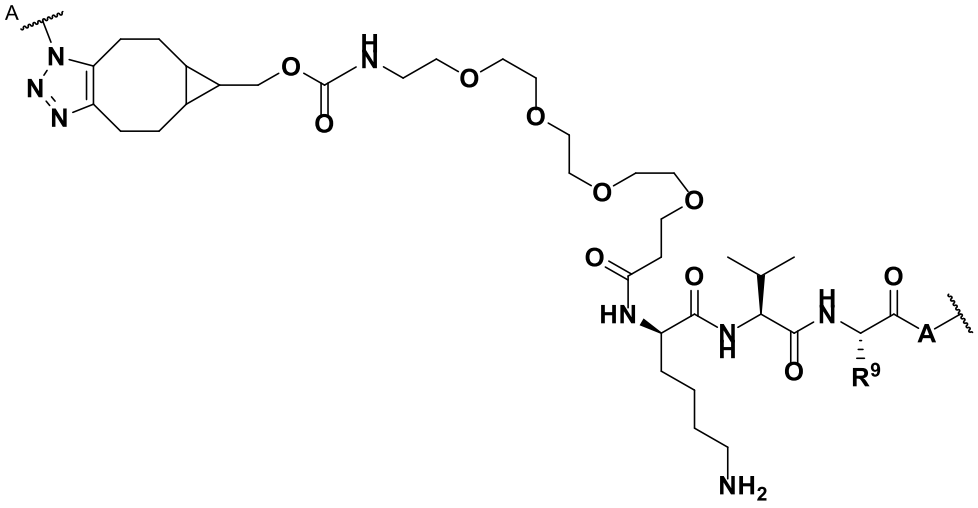
cada  es un enlace al agente de unión;

cada  es un enlace con la carga útil;

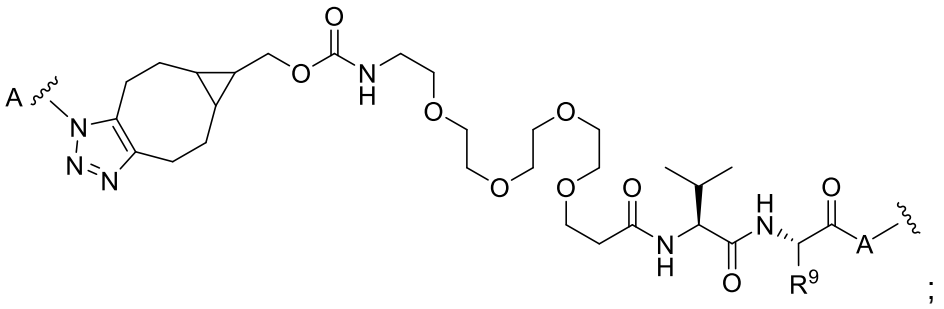
cada **R^9** es $-CH_3$ o $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; y

cada **A** es –O–, –N(H)–,  , o  , en donde **ZZ** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de un aminoácido como se describe en otra parte de este documento. Como se discutió anteriormente, la unión al agente de unión puede ser directa o mediante un separador. En determinadas modalidades, la unión al agente de unión se realiza mediante un separador de PEG a un residuo de glutamina del agente de unión.

[00258] En algunas modalidades, el enlazador es:

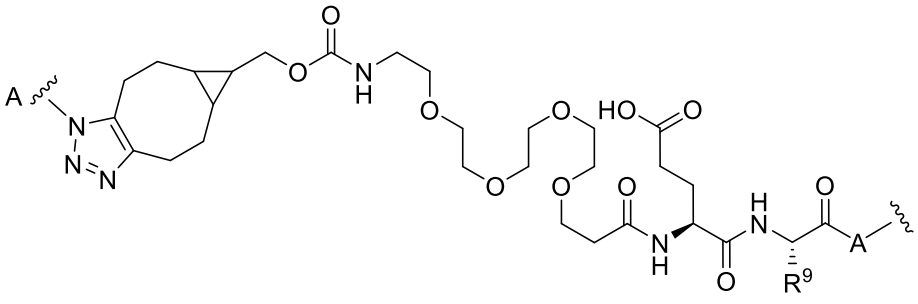


;



;

o

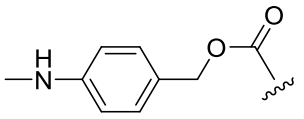


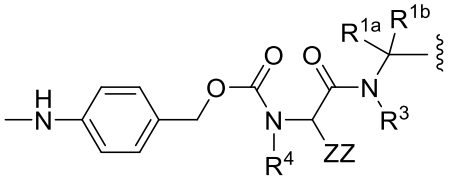
en donde:

cada  es un enlace al agente de unión;

cada  es un enlace con la carga útil;

cada **R⁹** es $-CH_3$ o $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; y

cada **A** es –O–, –N(H)–,  , o



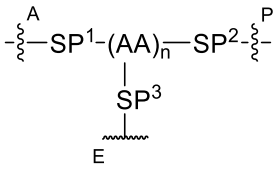
, en donde **ZZ** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de un aminoácido como se describe en otra parte de este documento. Como se discutió anteriormente, la unión al agente de unión puede ser directa o mediante un separador. En determinadas modalidades, la unión

al agente de unión se realiza mediante un separador de PEG a un residuo de glutamina del agente de unión.

[00259] En cualquiera de las modalidades anteriores, el grupo $(\mathbf{AA})_n$ se puede modificar con uno o más grupos de mejora. De manera ventajosa, el grupo potenciador puede unirse a la cadena lateral de cualquier aminoácido en $(\mathbf{AA})_n$. Los aminoácidos útiles para unir grupos potenciadores incluyen lisina, asparagina, aspartato, glutamina, glutamato y citrulina. El enlace al grupo potenciador puede ser un enlace directo a la cadena lateral del aminoácido, o el enlace puede ser indirecto mediante un separador y/o un grupo reactivo. Los separadores y grupos reactivos útiles incluyen cualquiera de los descritos anteriormente. El grupo potenciador puede ser cualquier grupo que los expertos en la técnica consideren útil. Por ejemplo, el grupo potenciador puede ser cualquier grupo que imparta un efecto beneficioso al compuesto, profármaco, carga útil, enlazador-carga útil o conjugado de anticuerpo, incluidos, entre otros, biológicos, bioquímicos, sintéticos, solubilizantes, de formación de imágenes, de detección y efectos de reactividad y similares. En determinadas modalidades, el grupo potenciador es un grupo hidrófilo. En determinadas modalidades, el grupo potenciador es una ciclodextrina. En determinadas modalidades, el grupo potenciador es un ácido alquil, heteroalquil, alquilenil, heteroalquilen sulfónico, heteroalquilen taurina, ácido

heteroalquilenilfosfórico o fosfato, heteroalquilenilamina (por ejemplo, amina cuaternaria) o heteroalquilenil azúcar. En determinadas modalidades, los azúcares incluyen, sin limitación, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Los ejemplos de monosacáridos incluyen glucosa, ribosa, desoxirribosa, xilosa, arabinosa, manosa, galactosa, fructosa y similares. En determinadas modalidades, los azúcares incluyen ácidos de azúcar como el ácido glucurónico, que incluyen además formas conjugadas como los glucurónidos (es decir, mediante glucuronidación). Los ejemplos de disacáridos incluyen maltosa, sacarosa, lactosa, lactulosa, trehalosa y similares. Los polisacáridos ejemplares incluyen amilosa, amilopectina, glucógeno, inulina, celulosa y similares. La ciclodextrina puede ser cualquier ciclodextrina conocida por los expertos. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es alfa ciclodextrina, beta ciclodextrina o gamma ciclodextrina, o mezclas de las mismas. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es alfa ciclodextrina. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es beta ciclodextrina. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es gamma ciclodextrina. En determinadas modalidades, el grupo potenciador es capaz de mejorar la solubilidad del resto del conjugado. En determinadas modalidades, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico está sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, el

ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilenilsulfónico es $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, o $-(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5, y **m** es 1, 2, 3, 4 o 5. En una modalidad, el ácido alquil o alquilenilsulfónico es $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. En otra modalidad, el ácido heteroalquil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil, o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquilo, heteroalquilo, alquilenilo, o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **m** es 1, 2, 3, 4 o 5. En algunas modalidades, el enlazador es:



en donde:

SP^1 es un separador;

SP^2 es un separador;

SP^3 es un separador, unido a un **AA** de (**AA**)$_n$;

 es uno o más enlaces al agente de unión;

 es uno o más enlaces a la carga útil;

 es uno o más enlaces al grupo potenciador **EG**;

cada **AA** es un aminoácido; y

n es un número entero de 1 a 10.

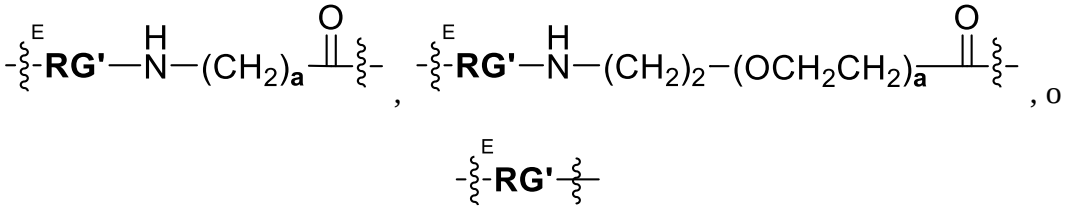
Como se discutió anteriormente, la unión al agente de unión puede ser directa o mediante un separador. En determinadas modalidades, la unión al agente de unión se realiza mediante un separador de PEG a un residuo de glutamina del agente de unión.

[00260] El grupo separador **SP^1** es como se describió anteriormente. El grupo separador **SP^2** es como se describe arriba. Cada grupo (**AA**)$_n$ es como se describió anteriormente.

[00261] El separador **SP^3** es un resto que conecta el resto (**AA**)$_n$ con el grupo potenciador (**EG**). Los separadores **SP^3** adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos que

comprenden alquileno o poliéter, o ambos. Los extremos de los separadores **SP³**, es decir, la parte del separador **SP³** unida directamente al grupo potenciador o un **AA**, pueden ser restos derivados de restos reactivos que se usan con el propósito de acoplar el grupo potenciador o un **AA** al separador de **SP³** durante la síntesis química del conjugado. En algunos ejemplos, los extremos de los separadores **SP³**, es decir, la porción del separador directamente unida al grupo potenciador o un **AA**, pueden ser residuos de restos reactivos que se usan con el propósito de acoplar el grupo potenciador o un **AA** al separador. durante la síntesis química del conjugado. En ciertas modalidades, SP3 es un separador, unido a uno y solo a un **AA** de $(\mathbf{AA})_{\mathbf{n}}$. En determinadas modalidades, el separador **SP³** está unido a la cadena lateral de un residuo de lisina de $(\mathbf{AA})_{\mathbf{n}}$.

[00262] En algunas modalidades, el separador **SP³** es:



en donde:

RG' es un residuo de grupo reactivo que sigue a la reacción de un grupo reactivo **RG** con un agente potenciador **EG**;

 es un enlace al agente potenciador;

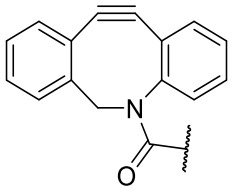
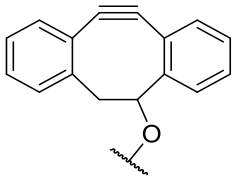
 es un enlace a $(\mathbf{AA})_{\mathbf{n}}$;

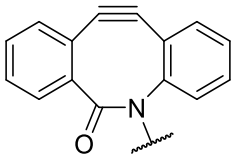
a es un número entero de 2 a 8; y

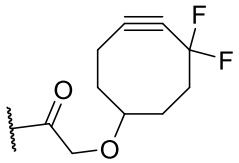
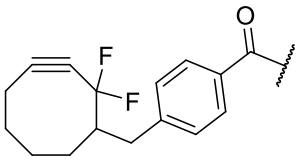
n es un número entero de 1 a 4.

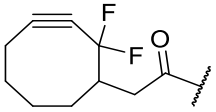
[00263] El grupo reactivo **RG** puede ser cualquier grupo reactivo conocido por los expertos en la técnica que sea capaz de formar uno o más enlaces con el agente potenciador. El grupo reactivo **RG** es un resto que comprende una porción en su estructura que es capaz de reaccionar con el grupo potenciador para formar un compuesto de la Fórmulas II o III. Después de la conjugación con el grupo potenciador, el grupo reactivo se convierte en el residuo del grupo reactivo (**RG'**). El grupo reactivo **RG** puede ser cualquier grupo reactivo descrito anteriormente. Los grupos reactivos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos que comprenden porciones de haloacetilo, isotiocianato, succinimida, N-hidroxisuccinimida o maleimida que son capaces de reaccionar con el agente de unión.

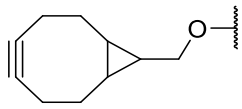
[00264] En determinadas modalidades, los grupos reactivos incluyen, pero no se limitan a, alquinos. En ciertas modalidades, los alquinos son alquinos capaces de experimentar reacciones de 1,3-cicloadición con azidas en ausencia de catalizadores de cobre tales como alquinos deformados. Los alquinos tensados son adecuados para cicloadiciones de alquino-azida promovidas por tensión (SPAAC), cicloalquinos, por ejemplo, ciclooctinos, y alquinos benzanulados. Los alquinos adecuados incluyen, pero no se limitan a, dibenzoazaciclooctino

o  (DIBAC), dibenzociclooctino o 

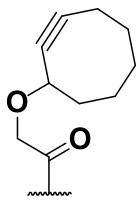
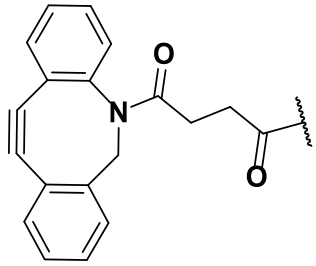
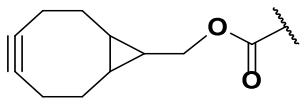
(DIBO), biarilazaciclooctinona o  (BARAC),

ciclooctino difluorado o  , o  , o

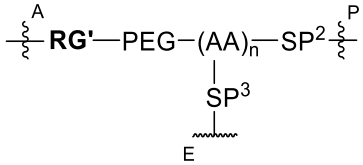
 (DIFO), alquinos sustituidos, por ejemplo,

fluorados, aza-ciclo biciclo[6.1.0]nonino o 

(BCN), y sus derivados. Los alquinos particularmente útiles

incluyen  ,  , y  .

[00265] En algunas modalidades, el enlazador es:



en donde:

RG' es un residuo de grupo reactivo que sigue a la reacción de un grupo reactivo **RG** con un agente de unión;

PEG es $-NH-PEG_4-C(O)-$;

$\mathbf{SP^2}$ es un separador;

$\mathbf{SP^3}$ es un separador, unido a un residuo **AA** de $(\mathbf{AA})_n$;

$-\overset{A}{\lesssim}$ es uno o más enlaces al agente de unión;

$-\overset{P}{\lesssim}$ es uno o más enlaces a la carga útil;

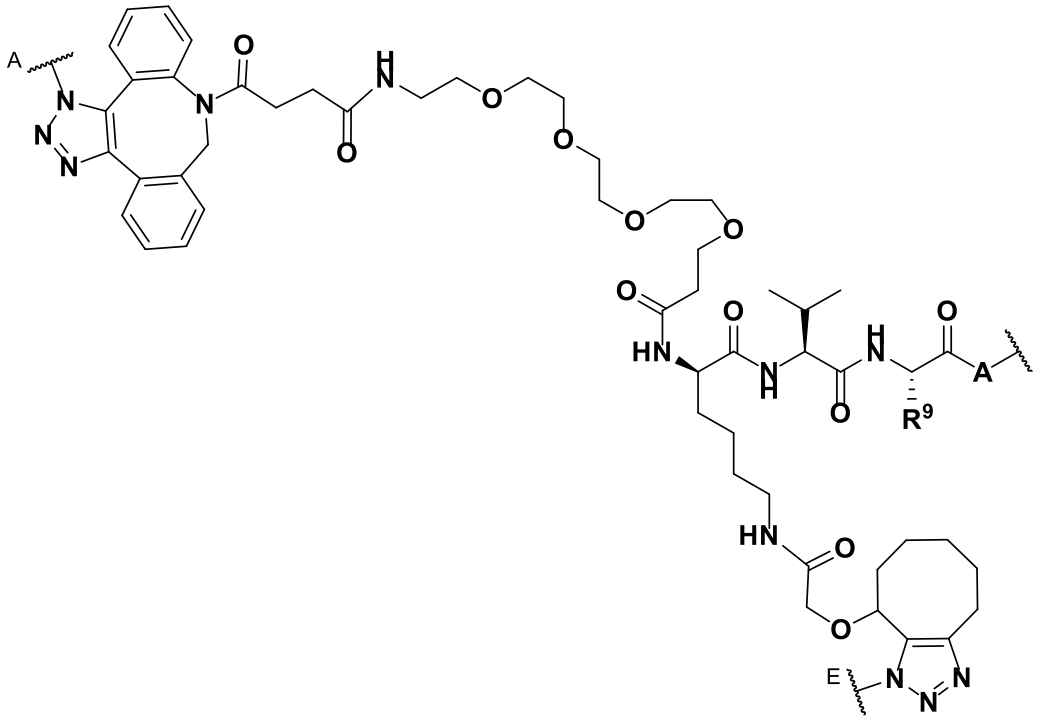
$-\overset{E}{\lesssim}$ es uno o más enlaces al grupo potenciador **EG**;

cada **AA** es un residuo de aminoácido; y

n es un número entero de 1 a 10.

Como se discutió anteriormente, la unión al agente de unión puede ser directa o mediante un separador. En determinadas modalidades, la unión al agente de unión se realiza mediante un separador de PEG a un residuo de glutamina del agente de unión.

[00266] En determinadas modalidades, el enlazador es:



;

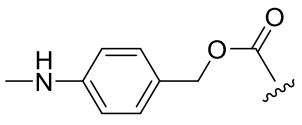
o una sal, solvato o forma estereoisomérica del mismo farmacéuticamente aceptable, o un regioisómero del mismo, o una mezcla de regioisómeros del mismo, en donde:

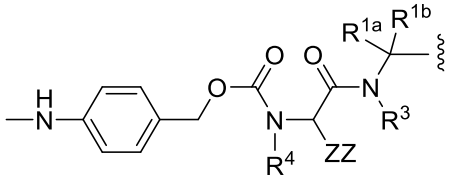
cada es un enlace al agente de unión;

cada es un enlace con la carga útil;

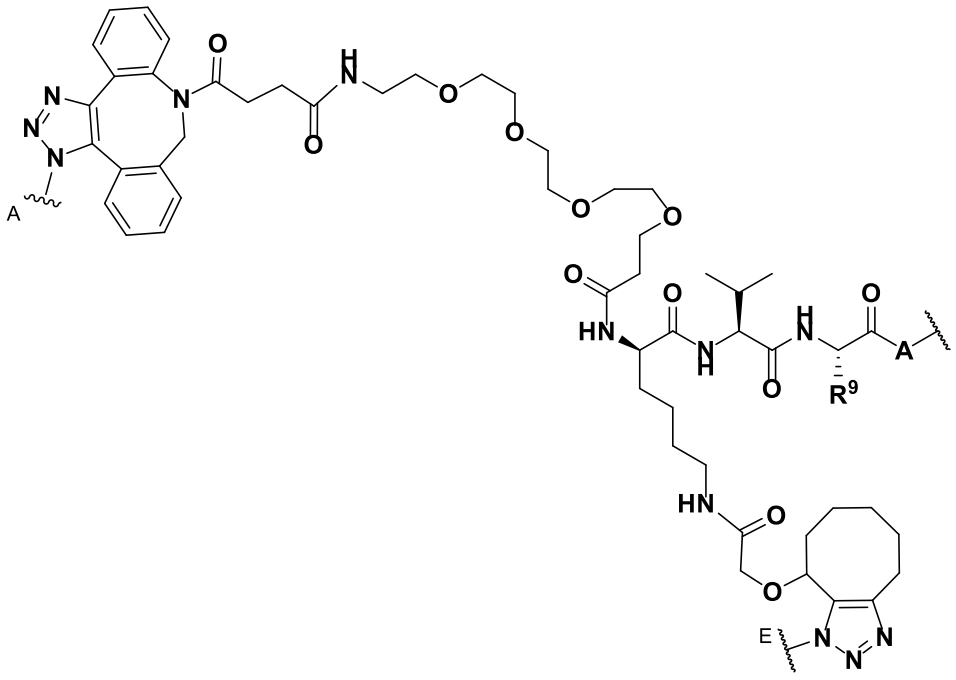
cada es un enlace al agente potenciador;

cada **R^9** es $-CH_3$ o $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; y

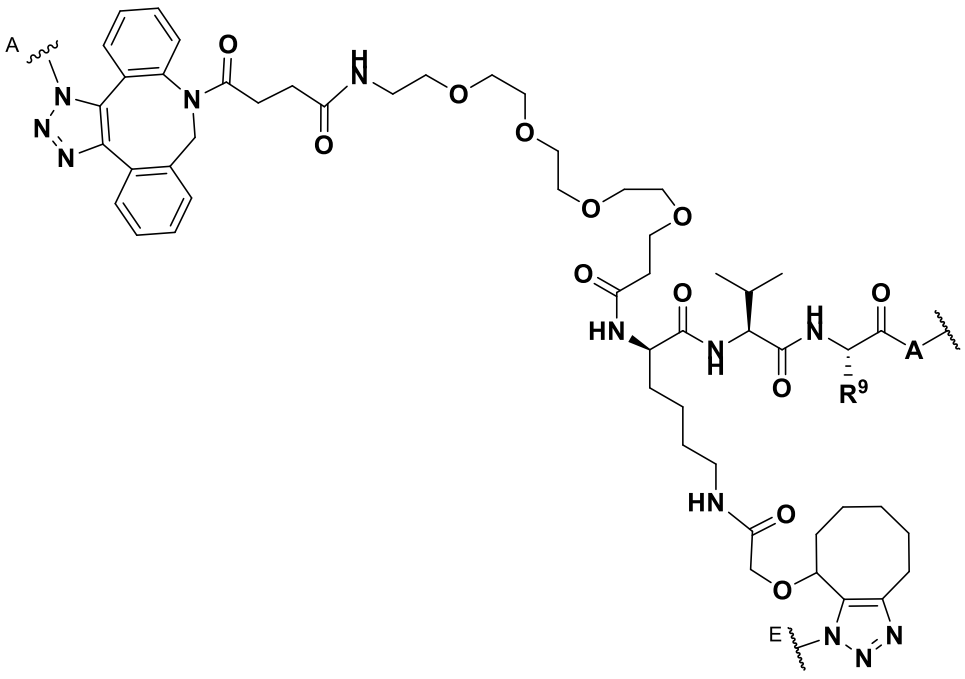
cada **A** es $-O-$, $-N(H)-$,  , o



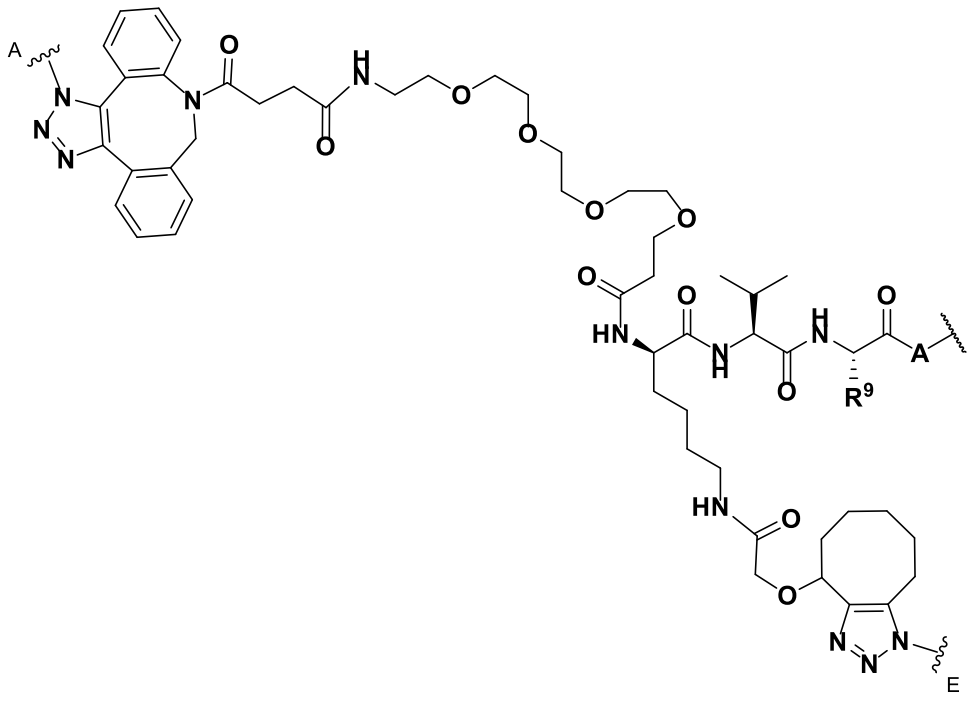
, en donde **ZZ** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de un aminoácido como se describe en otra parte de este documento. En determinadas modalidades, los regioisómeros de 1,3-cicloadición o SPAAC, o la mezcla de regioisómeros, se derivan de anticuerpos derivatizados con PEG-N_3 tratados con alquinos adecuados. Por ejemplo, en una modalidad, el enlazador es:



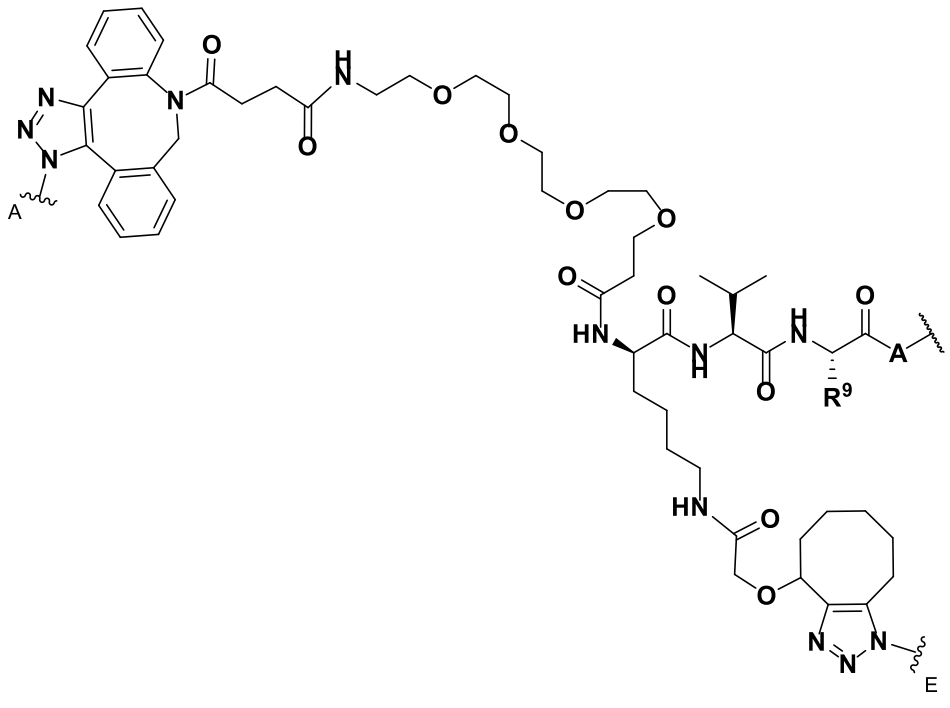
o una sal, solvato o forma estereoisomérica farmacéuticamente aceptable del mismo, o un regioisómero del mismo, o una mezcla de regioisómeros del mismo. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, el enlazador es:



o una sal, solvato o forma estereoisomérica del mismo farmacéuticamente aceptable, o un regioisómero del mismo, o una mezcla de regioisómeros del mismo. A modo de ejemplo adicional, el enlazador es:



o una sal, solvato o forma estereoisomérica farmacéuticamente aceptable del mismo, o un regioisómero del mismo, o una mezcla de regioisómeros del mismo. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, el enlazador es:

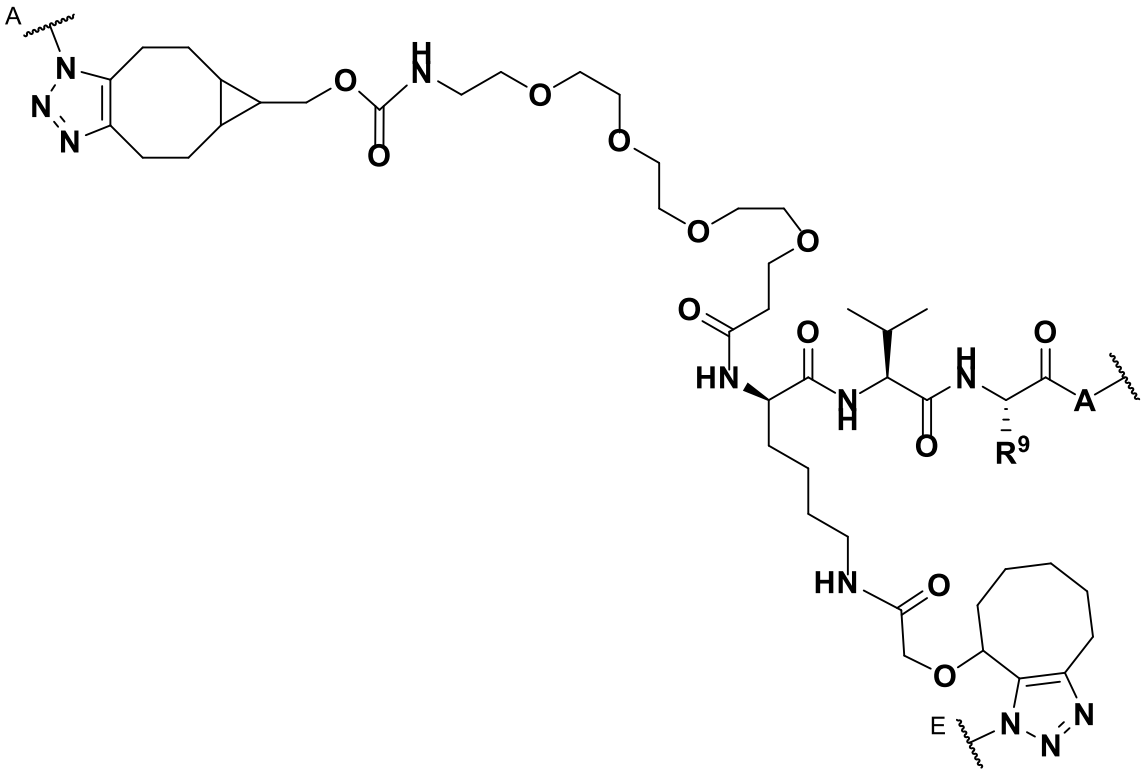


o una sal, solvato o forma estereoisomérica farmacéuticamente aceptable del mismo, o un regioisómero del mismo, o una mezcla de regioisómeros del mismo. Como se discutió anteriormente, la unión al agente de unión puede ser directa o mediante un separador. En determinadas modalidades, la unión al agente de unión se realiza mediante un separador de PEG a un residuo de glutamina del agente de unión. En determinadas modalidades, el agente potenciador es un grupo hidrófilo. En determinadas modalidades, el agente potenciador es ciclodextrina. En determinadas modalidades, el grupo potenciador es un ácido alquil, heteroalquil, alquilenil, heteroalquilen sulfónico, heteroalquilen taurina, ácido heteroalquilenilfosfórico o fosfato, heteroalquilenilamina (por ejemplo, amina

cuaternaria) o heteroalquilenil azúcar. En determinadas modalidades, los azúcares incluyen, sin limitación, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Los ejemplos de monosacáridos incluyen glucosa, ribosa, desoxirribosa, xilosa, arabinosa, manosa, galactosa, fructosa y similares. En determinadas modalidades, los azúcares incluyen ácidos de azúcar como el ácido glucurónico, que incluyen además formas conjugadas como los glucurónidos (es decir, mediante glucuronidación). Los ejemplos de disacáridos incluyen maltosa, sacarosa, lactosa, lactulosa, trehalosa y similares. Los polisacáridos ejemplares incluyen amilosa, amilopectina, glucógeno, inulina, celulosa y similares. La ciclodextrina puede ser cualquier ciclodextrina conocida por los expertos. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es alfa ciclodextrina, beta ciclodextrina o gamma ciclodextrina, o mezclas de las mismas. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es alfa ciclodextrina. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es beta ciclodextrina. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es gamma ciclodextrina. En determinadas modalidades, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico está sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o

heteroalquilenilsulfónico es $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, o $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5, y **m** es 1, 2, 3, 4 o 5. En una modalidad, el ácido alquil o alquilenilsulfónico es $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. En otra modalidad, el ácido heteroalquil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil, o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquilo, heteroalquilo, alquilenilo, o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **m** es 1, 2, 3, 4 o 5.

[00267] En algunas modalidades, el enlazador es:



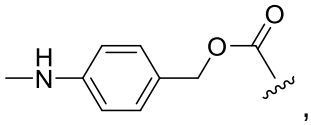
o una sal, solvato o forma estereoisomérica del mismo farmacéuticamente aceptable, o un regioisómero del mismo, o una mezcla de regioisómeros del mismo, en donde:

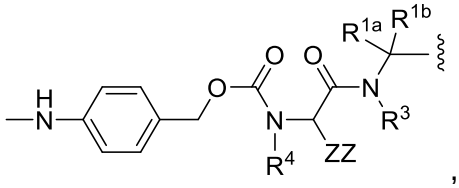
cada $-\overset{A}{\sim}-$ es un enlace al agente de unión;

cada $-\overset{E}{\sim}-$ es un enlace al agente potenciador;

cada $-\sim-$ es un enlace con la carga útil;

cada **R⁹** es $-CH_3$ o $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; y

cada **A** es $-O-$, $-N(H)-$,  , o

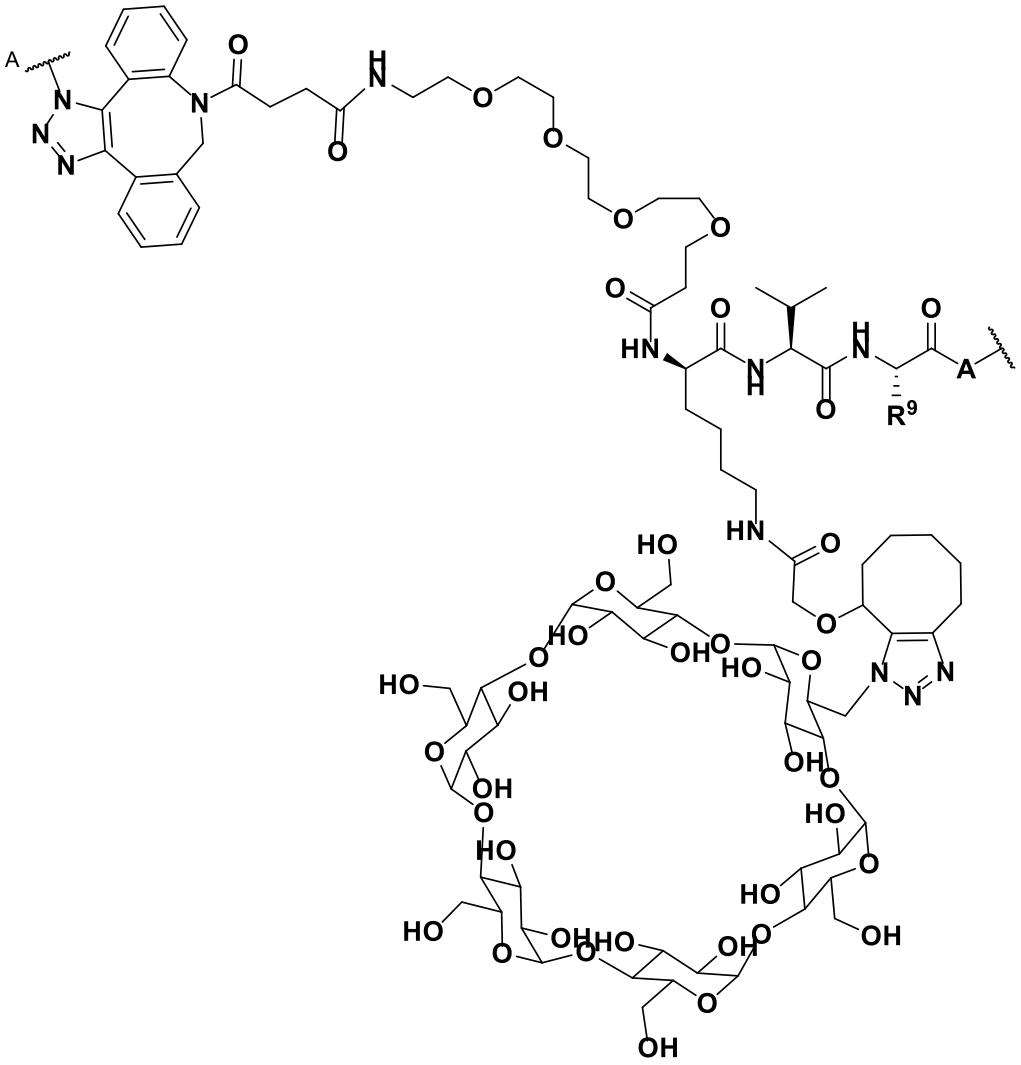


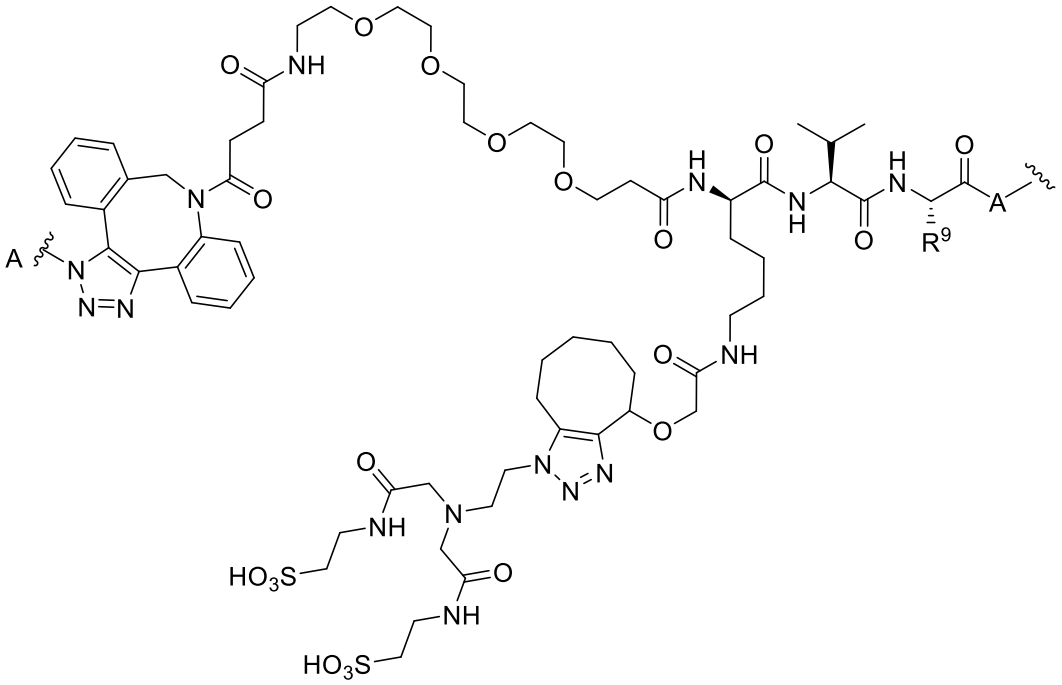
, en donde **ZZ** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de un aminoácido como se describe en otra parte de este documento. Como se discutió anteriormente, la unión al agente de unión puede ser directa o mediante un separador. En determinadas modalidades, la unión al agente de unión se realiza mediante un separador de PEG a un residuo de glutamina del agente de unión. En determinadas modalidades, el agente potenciador es un grupo hidrófilo. En determinadas modalidades, el agente potenciador es ciclodextrina. En determinadas modalidades, el grupo potenciador es un ácido alquil, heteroalquil, alquilenil, heteroalquilen sulfónico, heteroalquilen taurina, ácido heteroalquilenilfosfórico o fosfato, heteroalquilenilamina (por ejemplo, amina cuaternaria) o heteroalquilenil azúcar. En determinadas modalidades, los azúcares incluyen, sin limitación, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Los ejemplos de monosacáridos incluyen glucosa, ribosa, desoxirribosa, xilosa, arabinosa, manosa, galactosa, fructosa y similares. En determinadas modalidades, los azúcares incluyen ácidos de azúcar como el ácido glucurónico, que incluyen además formas conjugadas como los glucurónidos (es

decir, mediante glucuronidación). Los ejemplos de disacáridos incluyen maltosa, sacarosa, lactosa, lactulosa, trehalosa y similares. Los polisacáridos ejemplares incluyen amilosa, amilopectina, glucógeno, inulina, celulosa y similares. La ciclodextrina puede ser cualquier ciclodextrina conocida por los expertos. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es alfa ciclodextrina, beta ciclodextrina o gamma ciclodextrina, o mezclas de las mismas. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es alfa ciclodextrina. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es beta ciclodextrina. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es gamma ciclodextrina. En determinadas modalidades, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico está sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilenilsulfónico es $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, o $-(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5, y **m** es 1, 2, 3, 4 o 5. En una modalidad, el ácido alquil o alquilenilsulfónico es $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. En otra modalidad, el ácido heteroalquil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde **n**

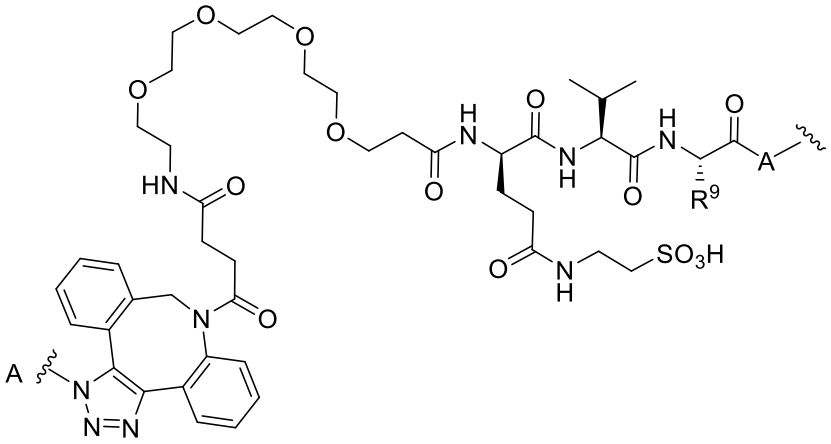
es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil, o heteroalquilen sulfónico es -$(CH_2)_n$-C(O)NH-$(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquilo, heteroalquilo, alquilenilo, o heteroalquilen sulfónico es -$(CH_2CH_2O)_m$-C(O)NH-$(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es -$(CH_2)_n$-N($(CH_2)_{1-5}$C(O)NH$(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es -$(CH_2)_n$-C(O)N($(CH_2)_{1-5}$C(O)NH$(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es -$(CH_2CH_2O)_m$-C(O)N($(CH_2)_{1-5}$C(O)NH$(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **m** es 1, 2, 3, 4 o 5.

[00268] En algunas modalidades, el enlazador es:

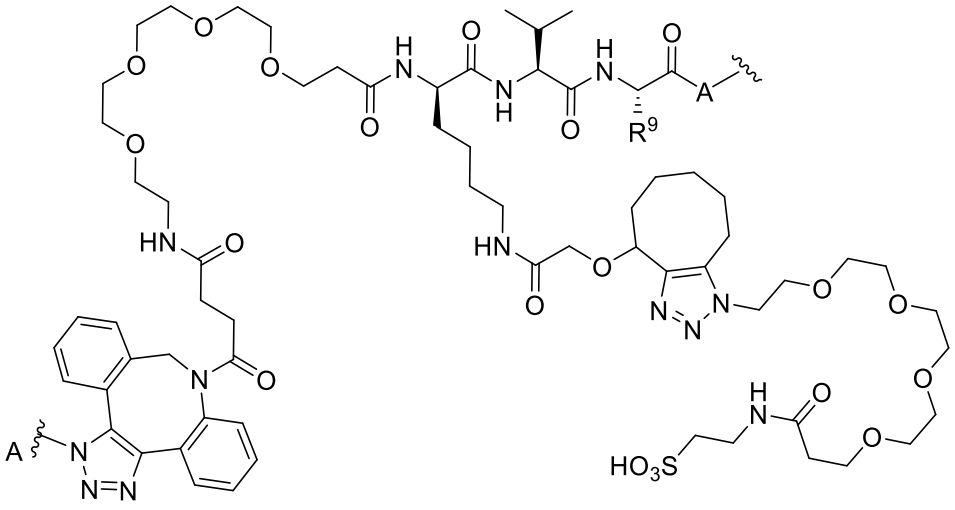

A
N
N
N
O
N
O
H
N
O
O
O
O
O
O
HN
O
N
H
O
H
N
O
A
R9
HN
O
HO
O
HO
OH
O
HO
O
N
N
N
HO
OH
O
OH
O
OH
O
HO
HO
O
HO
O
HO
OH
HO
OH
O
O
HO
OH
O
OH



,



,



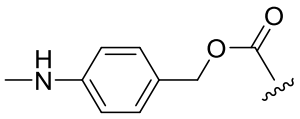
,

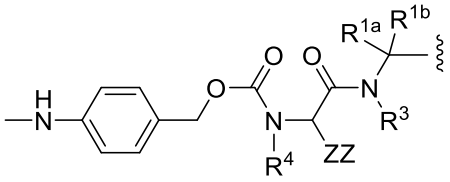
o una sal, solvato o forma estereoisomérica del mismo farmacéuticamente aceptable, o un regioisómero del mismo, o una mezcla de regioisómeros del mismo, en donde:

cada  es un enlace al agente de unión;

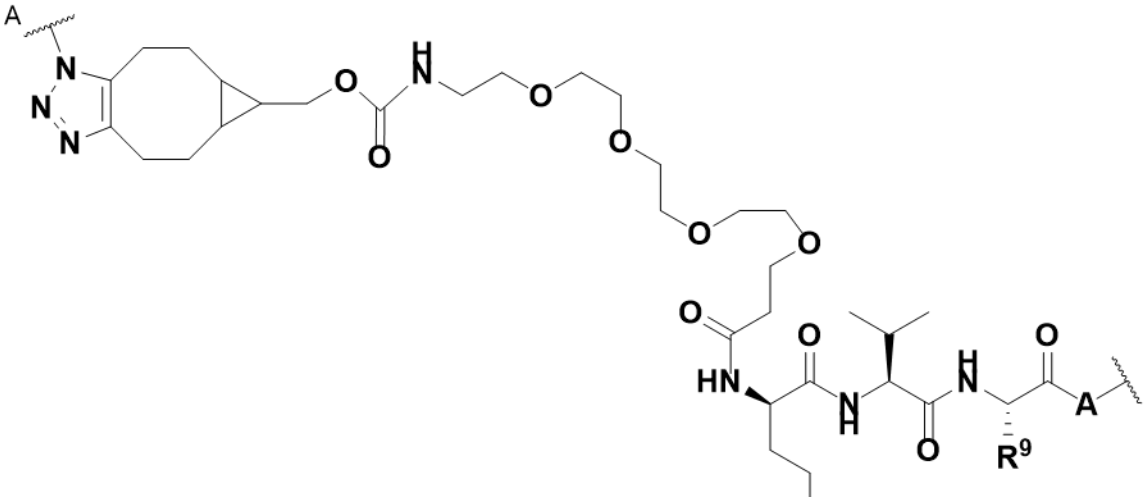
cada  es un enlace con la carga útil;

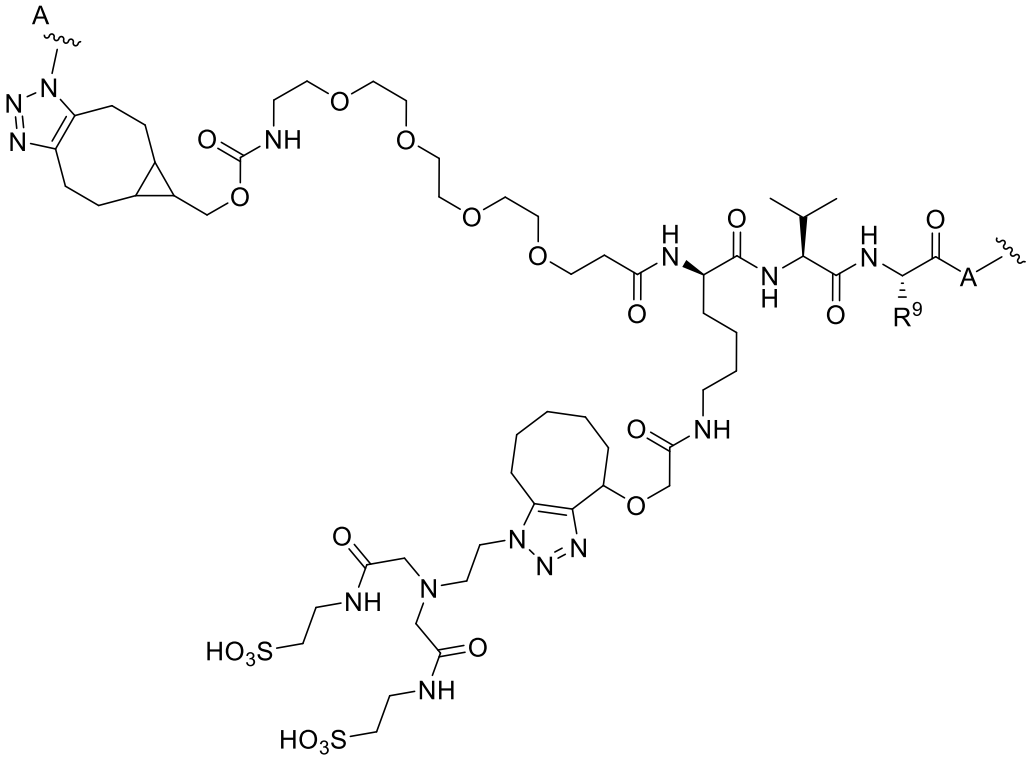
R^9 es $-CH_3$ o $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; y

A es $-O-$, $-N(H)-$,  , o

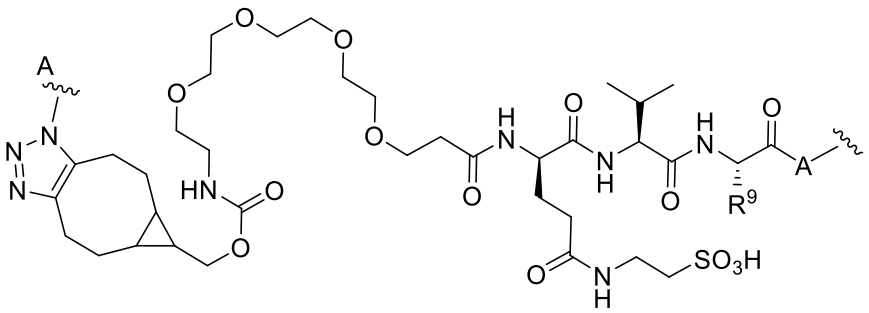
 , en donde **ZZ** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de un aminoácido como se describe en otra parte del presente documento. Como se discutió anteriormente, la unión al agente de unión puede ser directa o mediante un separador. En determinadas modalidades, la unión al agente de unión se realiza mediante un separador de PEG a un residuo de glutamina del agente de unión.

[00269] En algunas modalidades, el enlazador es:

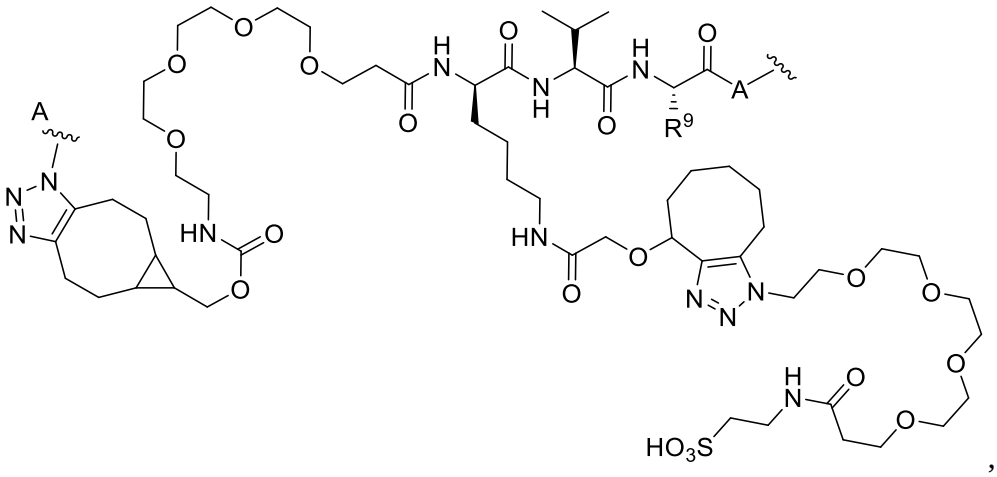




,



,



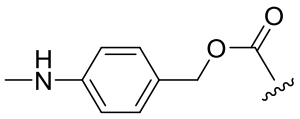
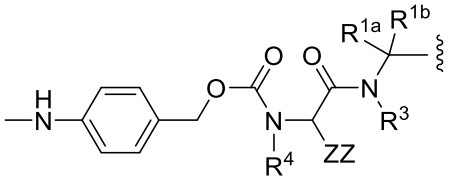
,

o una sal, solvato o forma estereoisomérica del mismo farmacéuticamente aceptable, o un regioisómero del mismo, o una mezcla de regioisómeros del mismo, en donde:

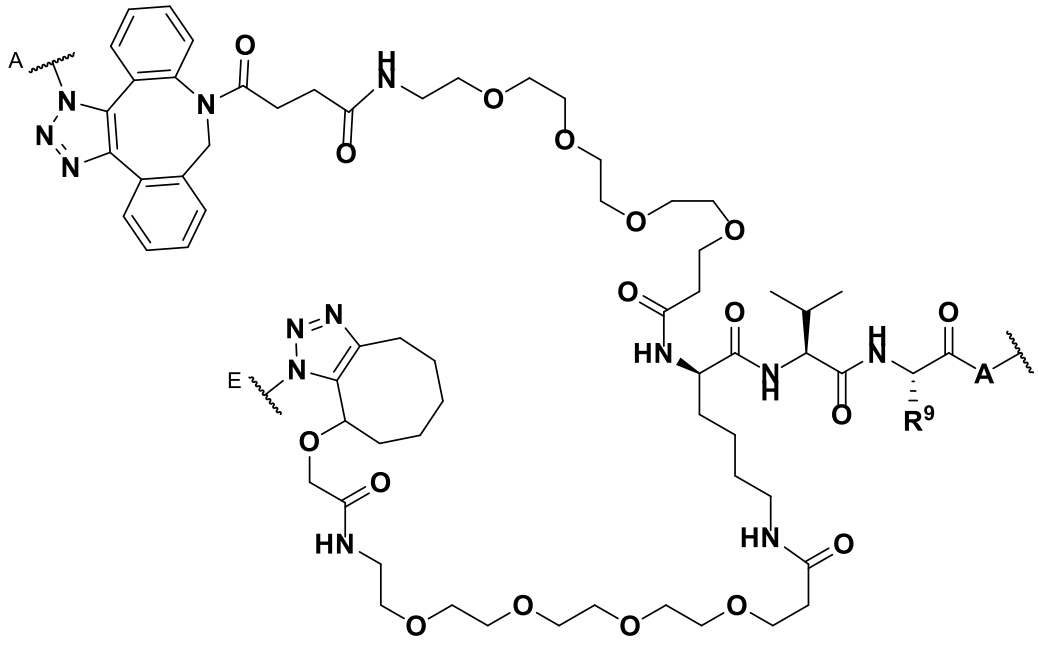
cada  es un enlace al agente de unión;

cada  es un enlace con la carga útil;

R^9 es $-CH_3$ o $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; y

A es $-O-$, $-N(H)-$,  , o  , en donde **ZZ** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de un aminoácido como se describe en otra parte del presente documento. Como se discutió anteriormente, la unión al agente de unión puede ser directa o mediante un separador. En determinadas modalidades, la unión al agente de unión se realiza mediante un separador de PEG a un residuo de glutamina del agente de unión.

[00270] En algunas modalidades, el enlazador es:



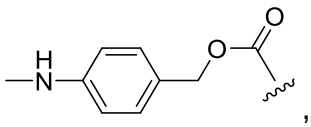
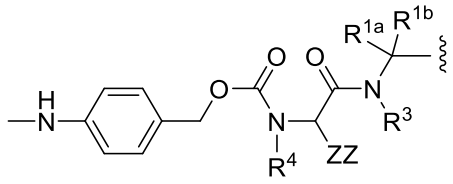
o una sal, solvato o forma estereoisomérica del mismo farmacéuticamente aceptable, o un regioisómero del mismo, o una mezcla de regioisómeros del mismo, en donde:

cada es un enlace al agente de unión;

cada es un enlace con la carga útil;

cada es un enlace con el grupo potenciador;

cada **R⁹** es $-CH_3$ o $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; y

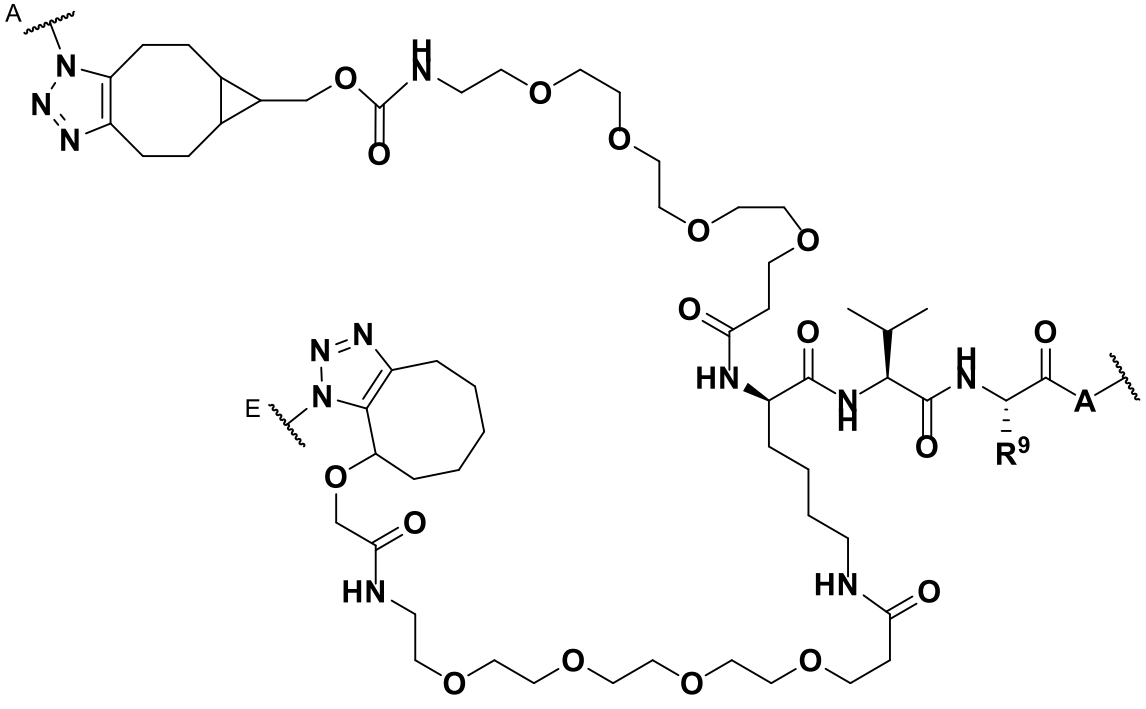
cada **A** es –O–, –N(H)–,  , o  , en donde **ZZ** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de un aminoácido como se

describe en otra parte de este documento. Como se discutió anteriormente, la unión al agente de unión puede ser directa o mediante un separador. En determinadas modalidades, la unión al agente de unión se realiza mediante un separador de PEG a un residuo de glutamina del agente de unión. En determinadas modalidades, el agente potenciador es un grupo hidrófilo. En determinadas modalidades, el agente potenciador es ciclodextrina. En ciertas modalidades, el grupo potenciador es un ácido alquil, heteroalquil, alquilenil, heteroalquilen sulfónico, heteroalquilen taurina, ácido heteroalquilenilfosfórico o fosfato, heteroalquilenil amina (por ejemplo, amina cuaternaria) o heteroalquilenil azúcar. En determinadas modalidades, los azúcares incluyen, sin limitación, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Los ejemplos de monosacáridos incluyen glucosa, ribosa, desoxirribosa, xilosa, arabinosa, manosa, galactosa, fructosa y similares. En determinadas modalidades, los azúcares incluyen ácidos de azúcar como el ácido glucurónico, que incluyen además formas conjugadas como los glucurónidos (es decir, mediante glucuronidación). Los ejemplos de disacáridos incluyen maltosa, sacarosa, lactosa, lactulosa, trehalosa y similares. Los polisacáridos ejemplares incluyen amilosa, amilopectina, glucógeno, inulina, celulosa y similares. La

ciclodextrina puede ser cualquier ciclodextrina conocida por los expertos. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es alfa ciclodextrina, beta ciclodextrina o gamma ciclodextrina, o mezclas de las mismas. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es alfa ciclodextrina. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es beta ciclodextrina. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es gamma ciclodextrina. En determinadas modalidades, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico está sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilenilsulfónico es $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, o $-(CH_2CH_2O)_{\mathbf{m}}-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5, y **m** es 1, 2, 3, 4 o 5. En una modalidad, el ácido alquil o alquilenilsulfónico es $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. En otra modalidad, el ácido heteroalquil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil, o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_{\mathbf{n}}-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquilo, heteroalquilo, alquilenilo,

o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **m** es 1, 2, 3, 4 o 5.

[00271] En algunas modalidades, el enlazador es:

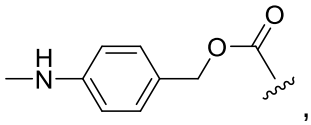
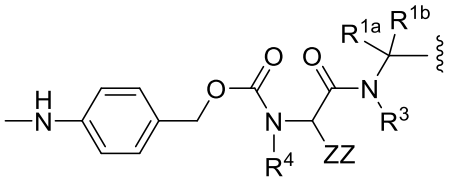


o una sal, solvato o forma estereoisomérica del mismo farmacéuticamente aceptable, o un regioisómero del mismo, o una mezcla de regioisómeros del mismo, en donde:

cada  es un enlace al agente de unión;

cada  es un enlace con la carga útil;

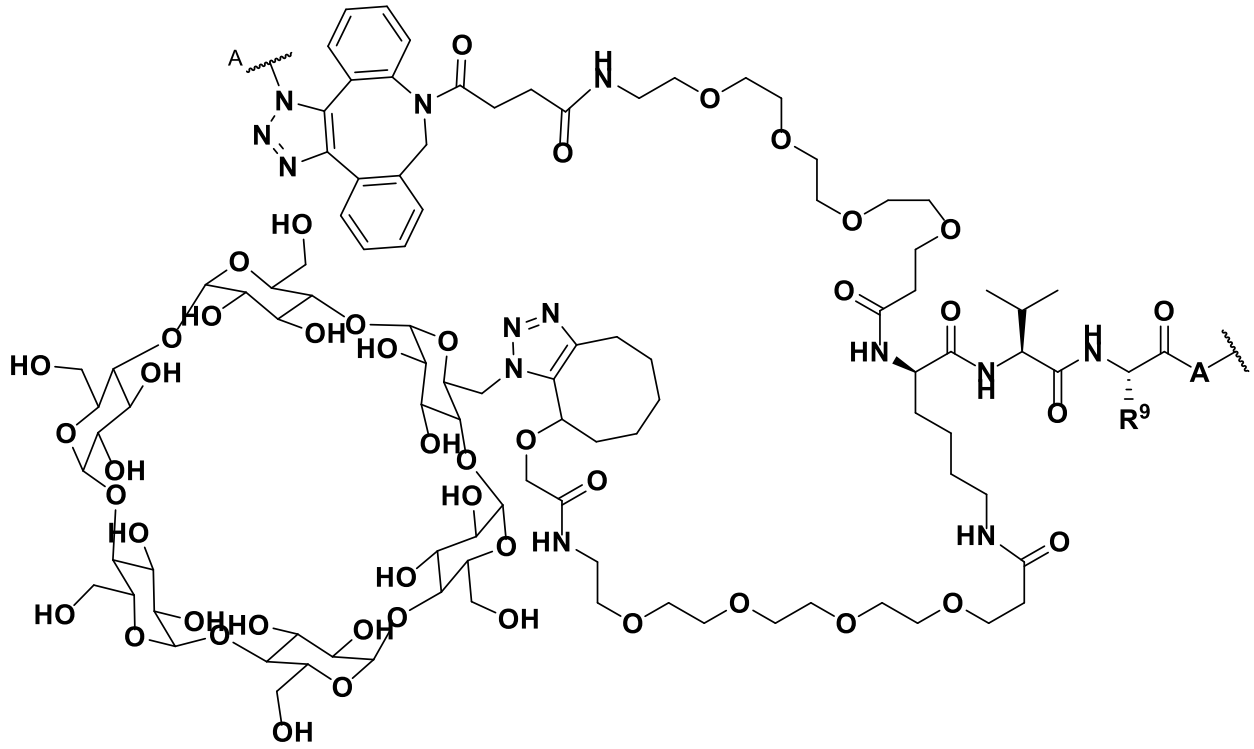
cada **R⁹** es $-CH_3$ o $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; y

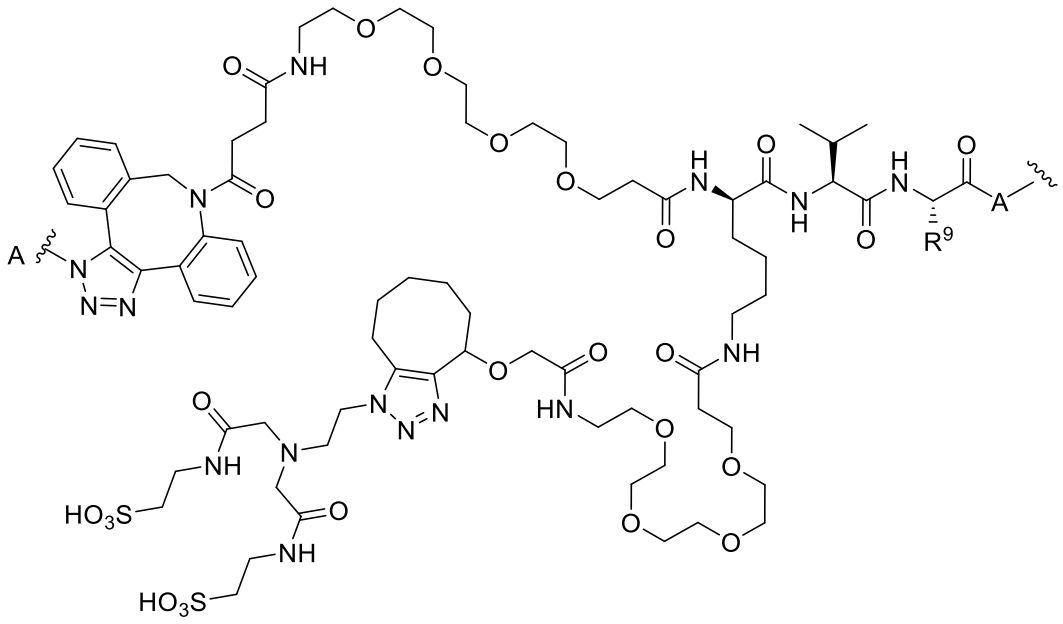
cada A es –O–, –N(H)–,  , o  , en donde **ZZ** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de un aminoácido como se describe en otra parte de este documento. Como se discutió anteriormente, la unión al agente de unión puede ser directa o mediante un separador. En determinadas modalidades, la unión al agente de unión se realiza mediante un separador de PEG a un residuo de glutamina del agente de unión. En determinadas modalidades, el agente potenciador es un grupo hidrófilo. En determinadas modalidades, el agente potenciador es ciclodextrina. En determinadas modalidades, el grupo potenciador es un ácido alquil, heteroalquil, alquilenil, heteroalquilen sulfónico, heteroalquilen taurina, ácido heteroalquilenilfosfórico o fosfato, heteroalquilenilamina (por ejemplo, amina cuaternaria) o heteroalquilenil azúcar. En determinadas modalidades, los azúcares incluyen, sin

limitación, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Los ejemplos de monosacáridos incluyen glucosa, ribosa, desoxirribosa, xilosa, arabinosa, manosa, galactosa, fructosa y similares. En determinadas modalidades, los azúcares incluyen ácidos de azúcar como el ácido glucurónico, que incluyen además formas conjugadas como los glucurónidos (es decir, mediante glucuronidación). Los ejemplos de disacáridos incluyen maltosa, sacarosa, lactosa, lactulosa, trehalosa y similares. Los polisacáridos ejemplares incluyen amilosa, amilopectina, glucógeno, inulina, celulosa y similares. La ciclodextrina puede ser cualquier ciclodextrina conocida por los expertos. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es alfa ciclodextrina, beta ciclodextrina o gamma ciclodextrina, o mezclas de las mismas. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es alfa ciclodextrina. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es beta ciclodextrina. En determinadas modalidades, la ciclodextrina es gamma ciclodextrina. En determinadas modalidades, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico está sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilenilsulfónico es $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-}$

$_5SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, o $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5, y **m** es 1, 2, 3, 4 o 5. En una modalidad, el ácido alquil o alquilenilsulfónico es $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$. En otra modalidad, el ácido heteroalquil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil, o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquilo, heteroalquilo, alquilenilo, o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **n** es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilen sulfónico es $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, en donde **m** es 1, 2, 3, 4 o 5.

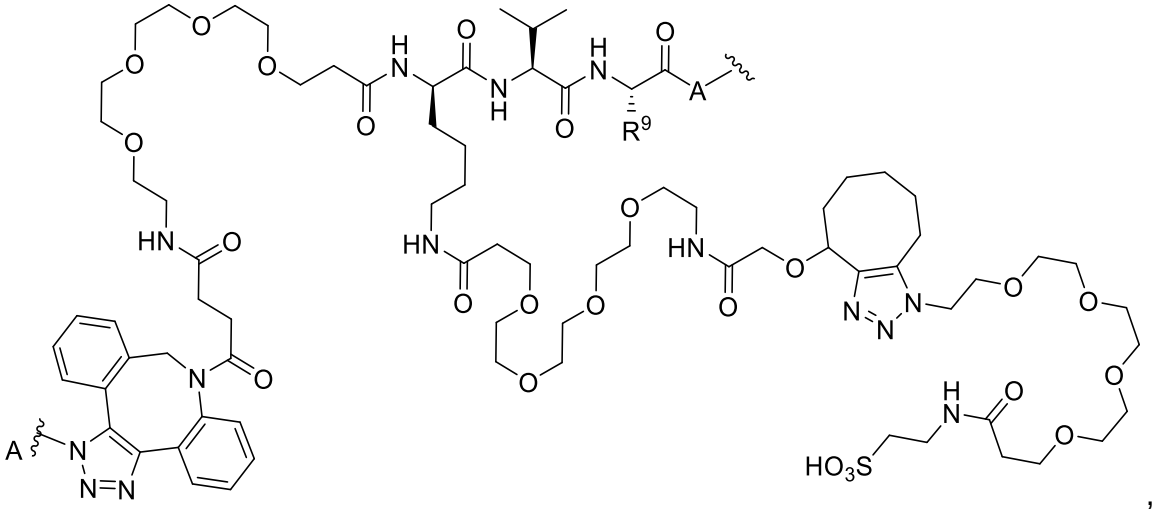
[00272] En algunas modalidades, el enlazador es:





,

,

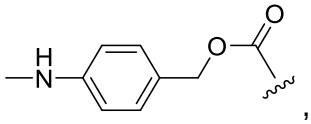
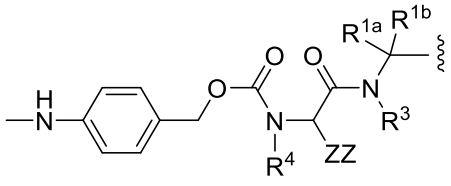


o una sal, solvato o forma estereoisomérica del mismo farmacéuticamente aceptable, o un regioisómero del mismo, o una mezcla de regioisómeros del mismo, en donde:

cada  es un enlace al agente de unión;

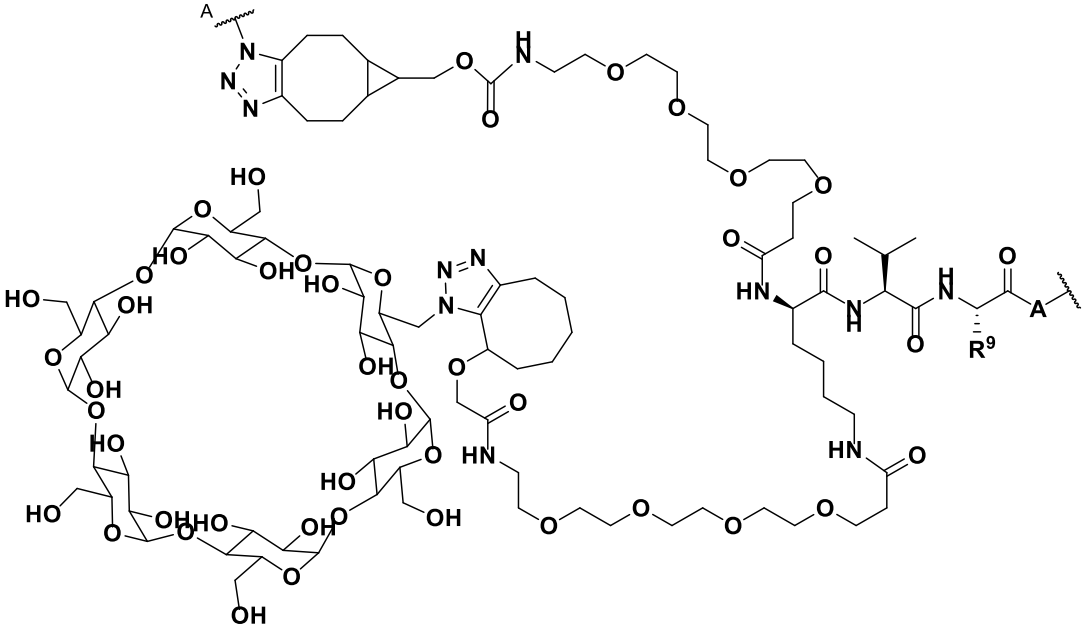
cada  es un enlace con la carga útil;

cada **R^9** es $-CH_3$ o $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; y

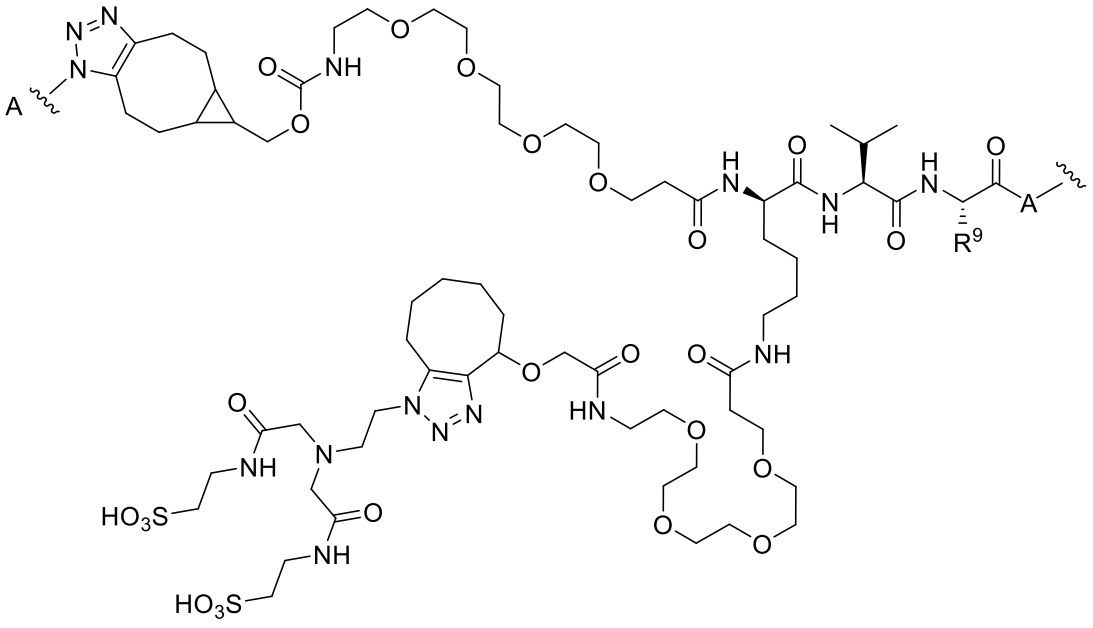
cada A es –O–, –N(H)–,  , o  , en donde **ZZ** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de un aminoácido como se describe en otra parte del presente documento. Como se discutió anteriormente, la unión al agente de unión puede ser directa o mediante un separador. En determinadas modalidades,

la unión al agente de unión se realiza mediante un separador de PEG a un residuo de glutamina del agente de unión.

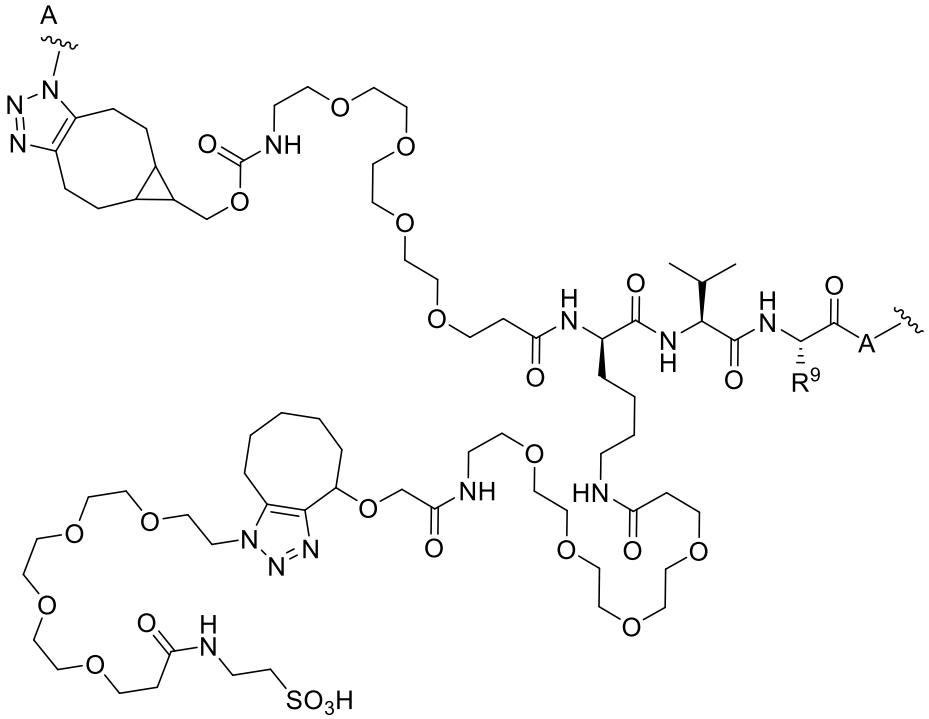
[00273] En algunas modalidades, el enlazador es:



,



,



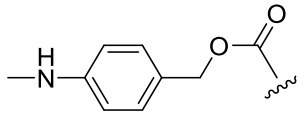
,

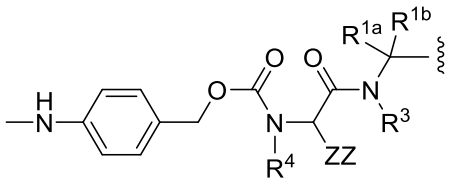
o una sal, solvato o forma estereoisomérica del mismo farmacéuticamente aceptable, o un regioisómero del mismo, o una mezcla de regioisómeros del mismo, en donde:

cada es un enlace al agente de unión;

cada es un enlace con la carga útil;

cada **R⁹** es $-CH_3$ o $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$; y

cada A es $-O-$, $-N(H)-$,  , o

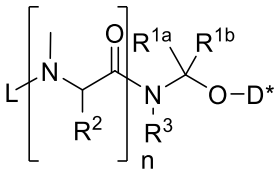
 , en donde **ZZ** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de un aminoácido como se

describe en otra parte del presente documento. Como se discutió anteriormente, la unión al agente de unión puede ser directa o mediante un separador. En determinadas modalidades, la unión al agente de unión se realiza mediante un separador de PEG a un residuo de glutamina del agente de unión.

Enlazador-Cargas útiles

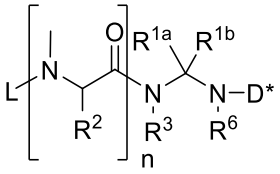
[00274] En ciertas modalidades, las enlazador-cargas útiles incluyen cualquier compuesto, profármaco o carga útil específicos comprendidos por una o más de las fórmulas I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb y Ibbb anteriores, enlazadas a un enlazador, en donde el el o los enlazadores descritos en el presente documento incluyen un resto que es reactivo con un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo descrito en el presente documento. En modalidades particulares, el enlazador está unido a un nitrógeno primario o secundario en una cualquiera o más de las Fórmulas I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb o IV. En una modalidad de la Fórmula II, cuando **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol, entonces el compuesto biológicamente activo o residuo del mismo es un compuesto biológicamente activo antiinflamatorio o residuo del mismo. En otra modalidad de la Fórmula II, el compuesto biológicamente activo antiinflamatorio es un esteroide o un residuo del mismo. En otra modalidad de la Fórmula II, el compuesto biológicamente activo antiinflamatorio es un agonista de LXR o un residuo del

mismo. En una modalidad, el enlazador-carga útil tiene una estructura de la Fórmula IIa:



(IIa)

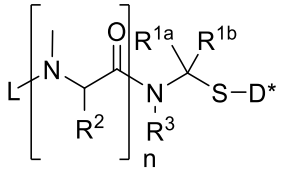
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **L** es un enlazador que comprende un resto reactivo con un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o alquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno, el alquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^2** es hidrógeno o una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno, alquilo o alquileno, en donde cuando **R^3** es alquileno, el alquileno se une además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis. En otra modalidad, el enlazador-carga útil tiene una estructura de la Fórmula IIaa:



(IIaa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **L** es

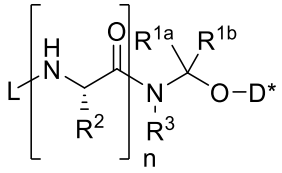
un enlazador que comprende un resto reactivo con un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^2** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R^2** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^3** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^3** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^{1a}** o **R^2** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^6** es hidrógeno o alquilo; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco. En otra modalidad, el enlazador-carga útil tiene una estructura de la Fórmula IIaaa:



(IIaaa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **L** es un enlazador que comprende un resto reactivo con un anticuerpo

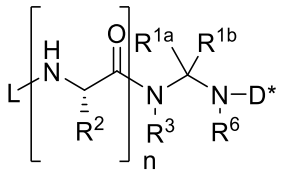
o un fragmento de unión a antígeno del mismo; **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^2** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R^2** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^3** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^3** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^{1a}** o **R^2** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco. En otra modalidad, el enlazador-carga útil tiene una estructura de la Fórmula IIb:



(IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **L** es un enlazador que comprende un resto reactivo con un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo,

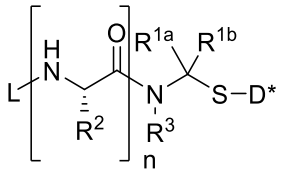
alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o alquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno, el alquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^2** es hidrógeno o una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno, alquilo o alquileno, en donde cuando **R^3** es alquileno, el alquileno se une además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis. En otra modalidad, el enlazador-carga útil tiene una estructura de la Fórmula IIbb:



(IIbb)

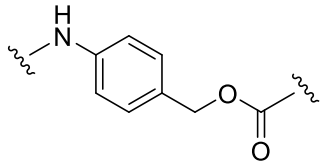
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **L** es un enlazador que comprende un resto reactivo con un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^2** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R^2** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar

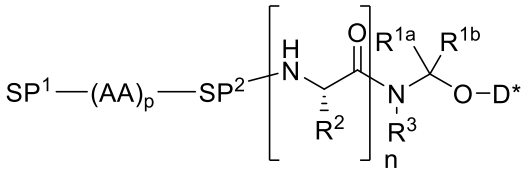
un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R³** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R³** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R¹ᵃ** o **R²** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R⁶** es hidrógeno o alquilo; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco. En otra modalidad, el enlazador-carga útil tiene una estructura de la Fórmula IIbbb:



(IIbbb)

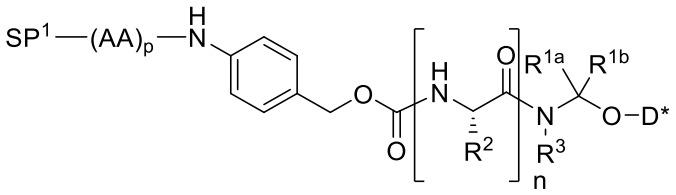
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **L** es un enlazador que comprende un resto reactivo con un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; **R¹ᵃ** y **R¹ᵇ** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R¹ᵃ** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R²** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R²** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R³** es hidrógeno, alquilo,

alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R³** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^1a** o **R²** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es acilo o un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; y **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco. En cualquiera de las modalidades anteriores de IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb y IIbbb, el enlazador comprende además  . En una modalidad, el enlazador-carga útil tiene una estructura de la Fórmula IV:

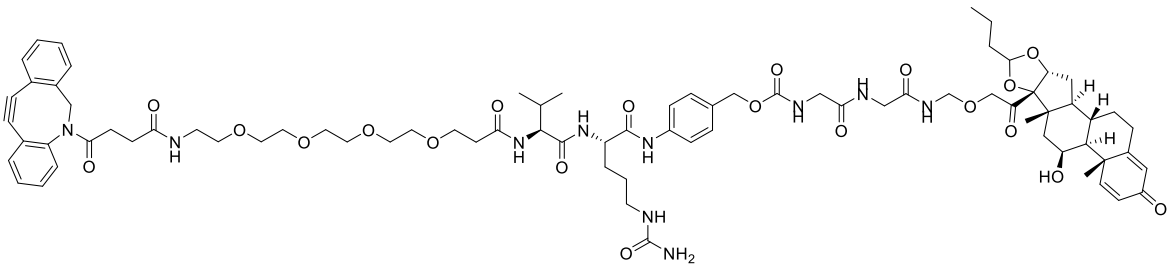


IV

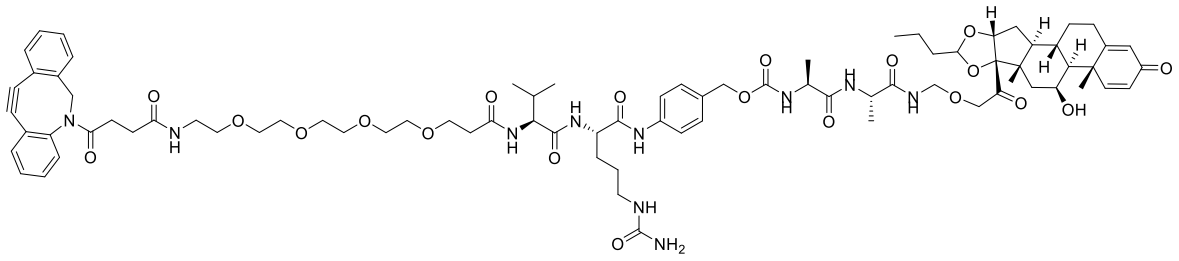
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^1a**, **R^1b**, **R²**, **R³**, **D*** y **n** son como se describen en cualquiera de las modalidades descritas en este documento, y en donde **SP¹** y **SP²**, cuando están presentes, son grupos separadores en los que **SP¹** comprende además un resto reactivo con un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; cada **AA** es un aminoácido; y p es un número entero de 1 a 10. En una modalidad, el enlazador-carga útil tiene una estructura de la Fórmula IVa:



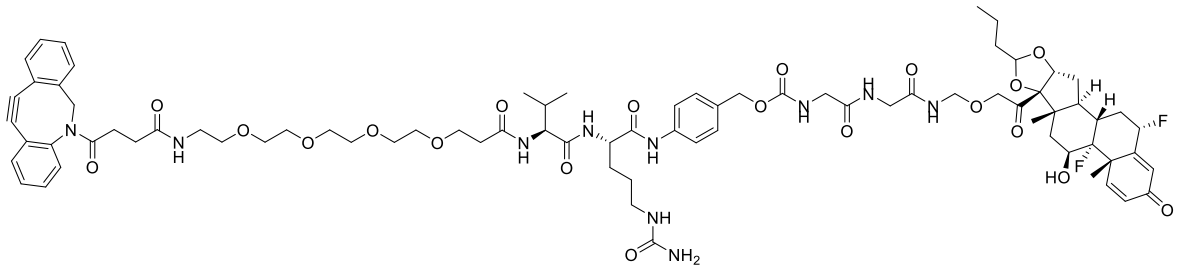
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **R^{1a}**, **R^{1b}**, **R^2**, **R^3**, **D*** y **n** son como se describen en cualquiera de las modalidades descritas en este documento, y en donde **SP^1**, cuando está presente, es un grupo separador en donde **SP^1** comprende además un resto reactivo con un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; cada **AA** es un aminoácido; y **p** es un número entero de 1 a 10. En determinadas modalidades de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **R^{1a}** y **R^{1b}** son hidrógeno; **R^2** es hidrógeno o metilo; **R^3** es hidrógeno; y **n** es dos. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, el enlazador-carga útil se selecciona del grupo que consiste en



;



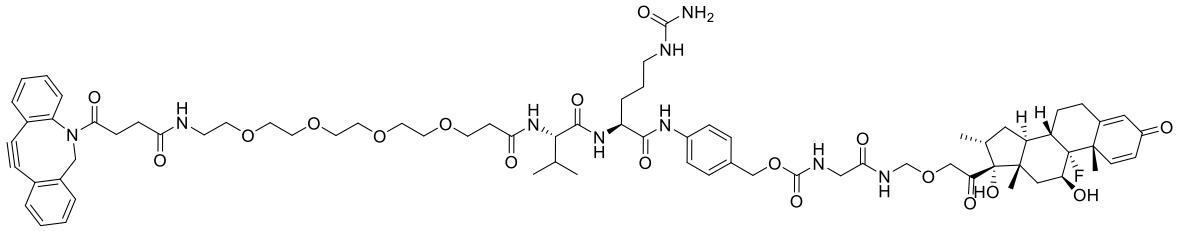
; y



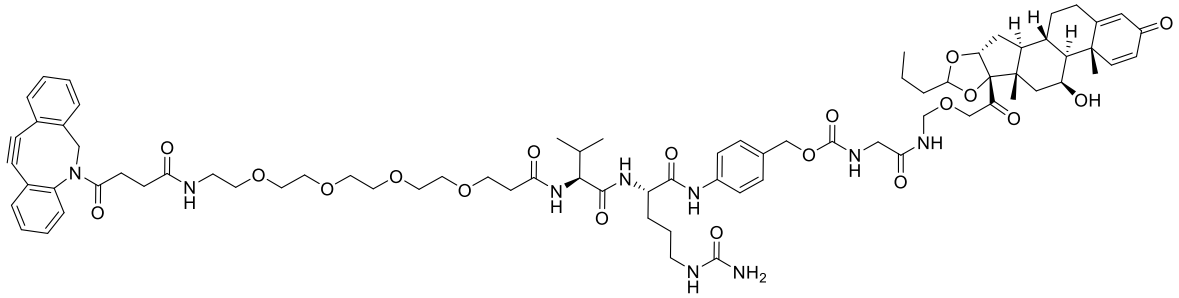
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **p** es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **n** es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15.

[00275] En determinadas modalidades de la Fórmula IV o

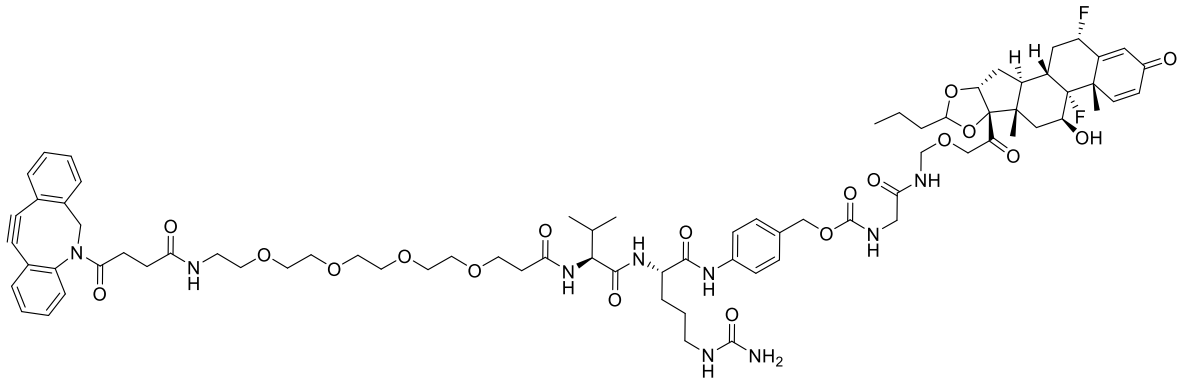
Fórmula IVa, $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ son hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno, metilo o $-CH_2Ph$; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno o alquilo; y **n** es uno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, el enlazador-carga útil se selecciona del grupo que consiste en



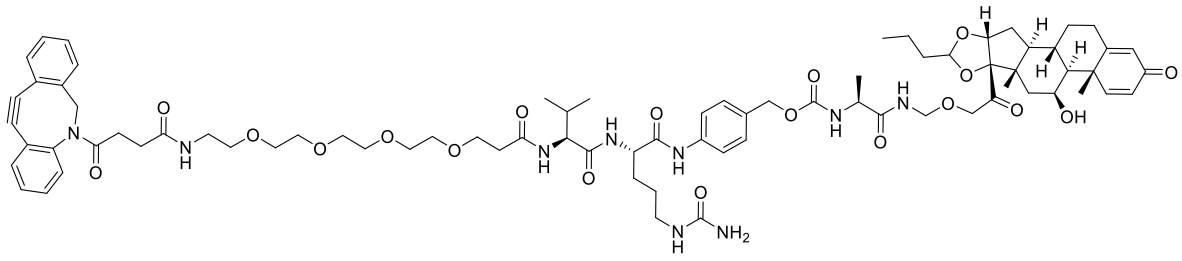
;



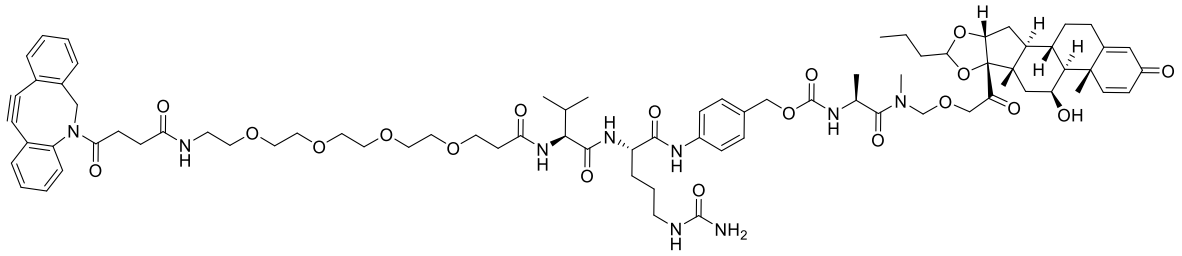
;



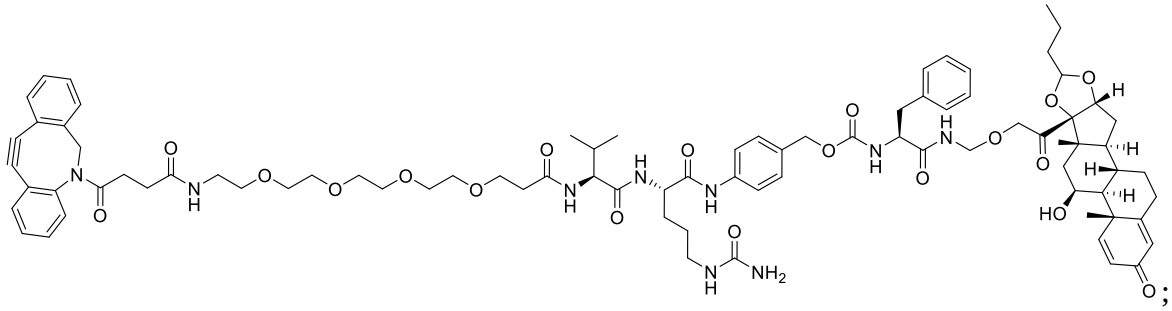
;



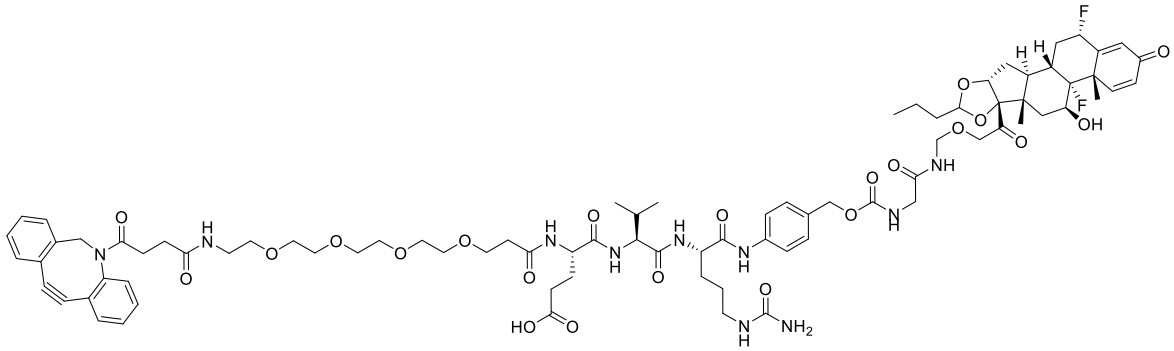
;



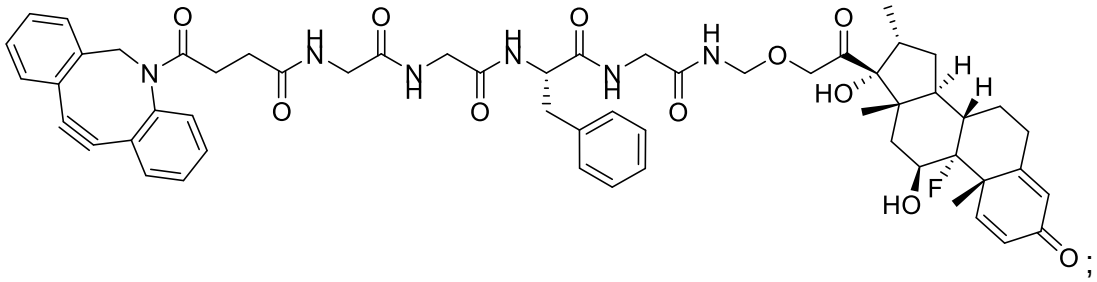
;

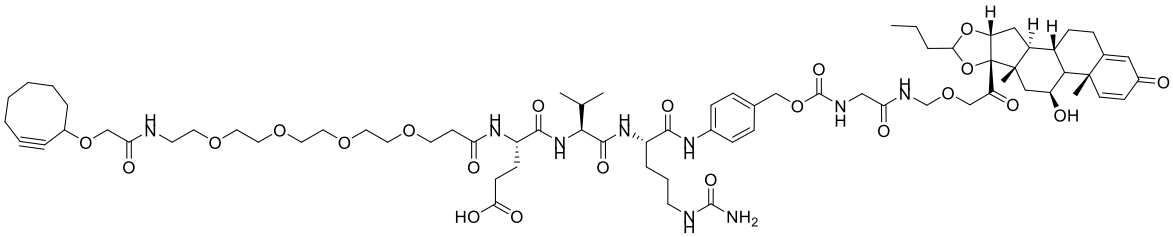


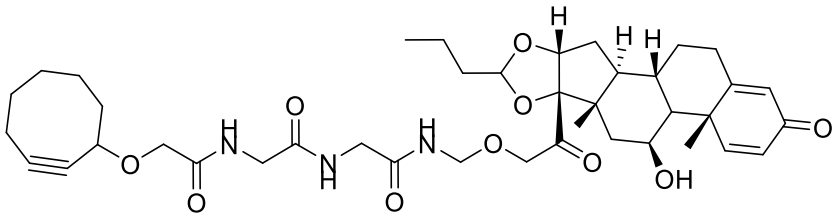
;

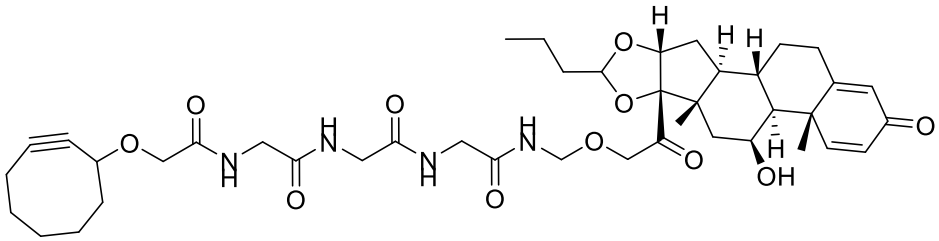


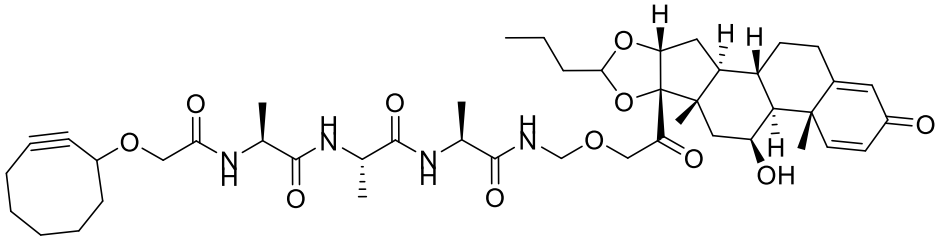
;

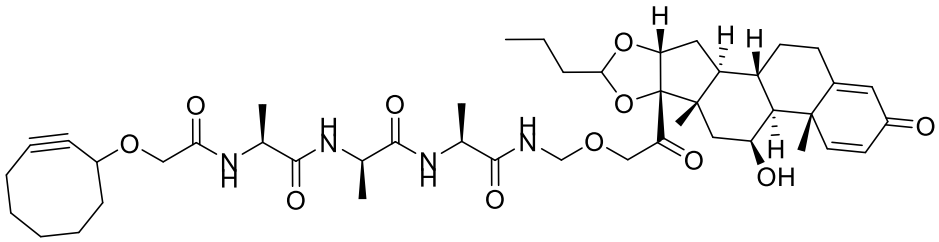

;

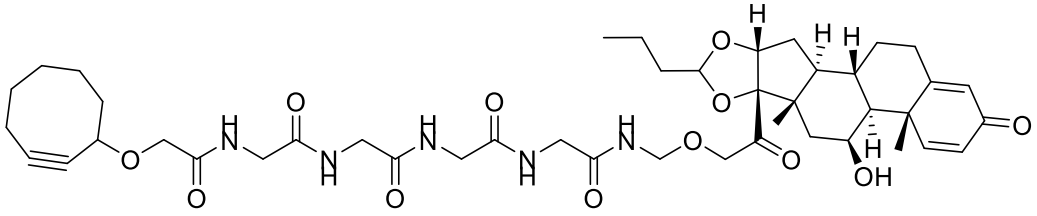

;


;

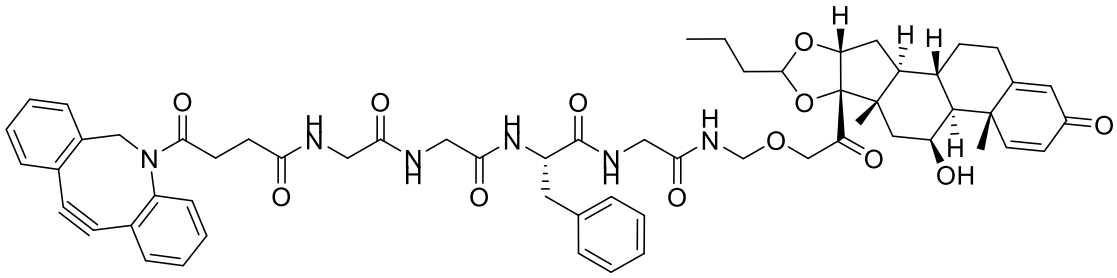

;


;

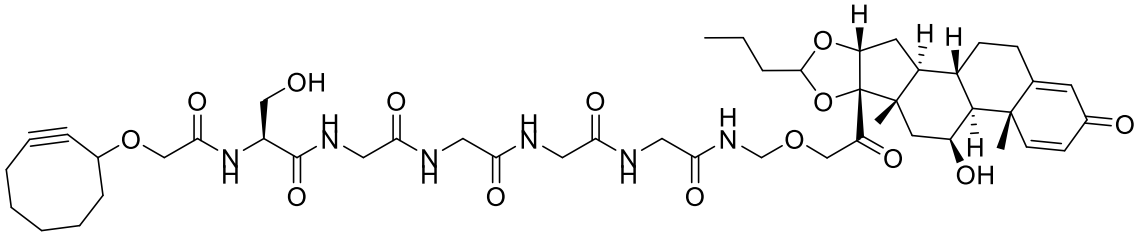

;



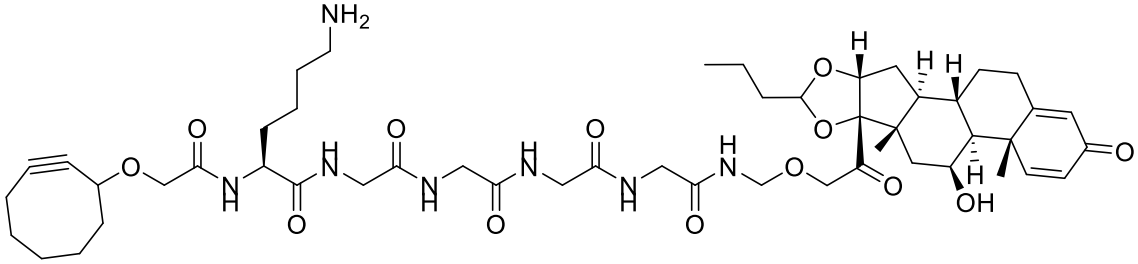
;



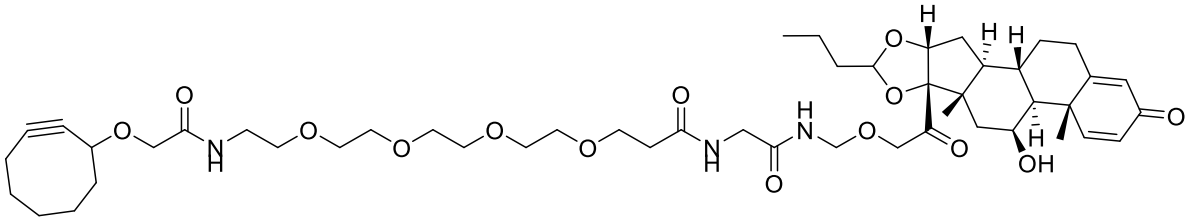
;



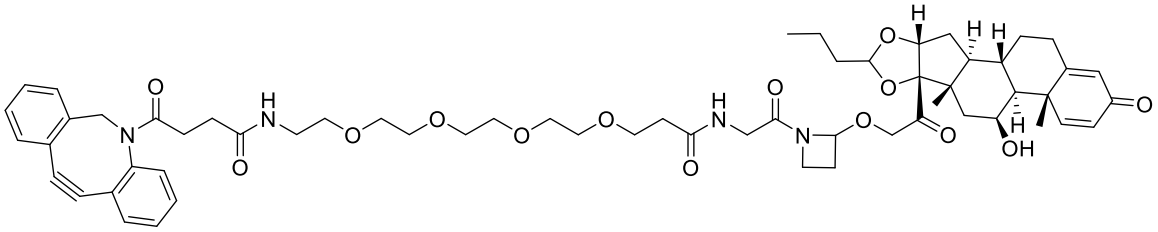
;



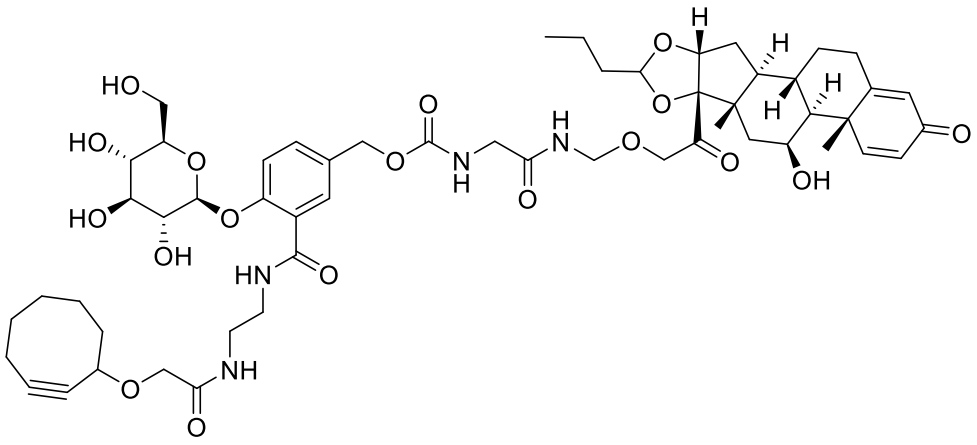
;



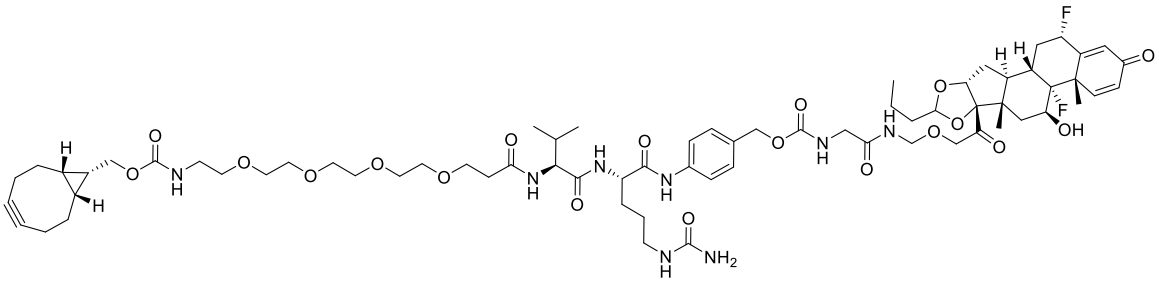
;



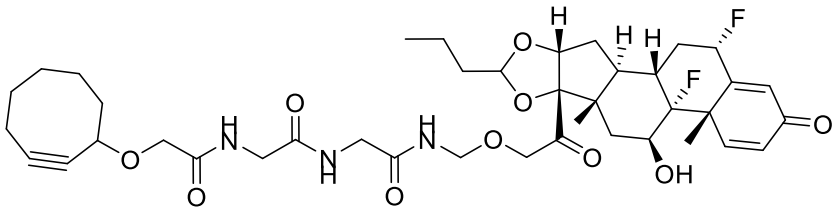
;



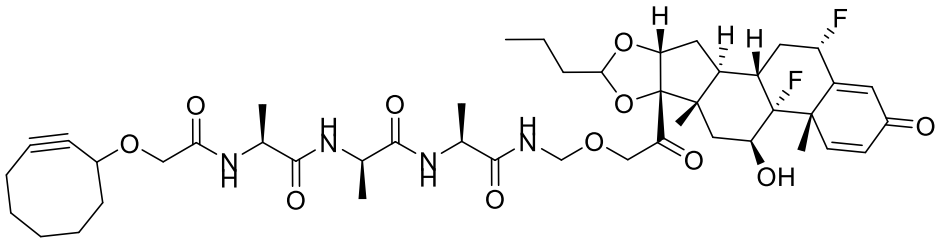
;



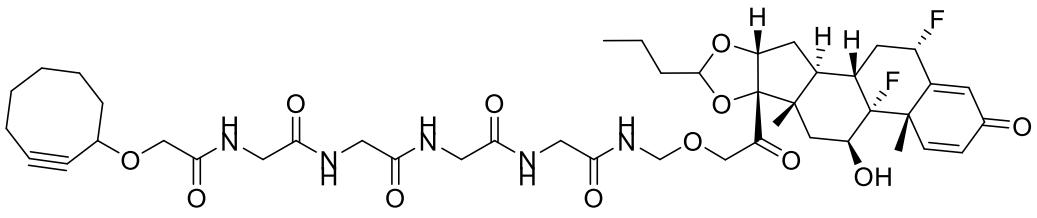
;



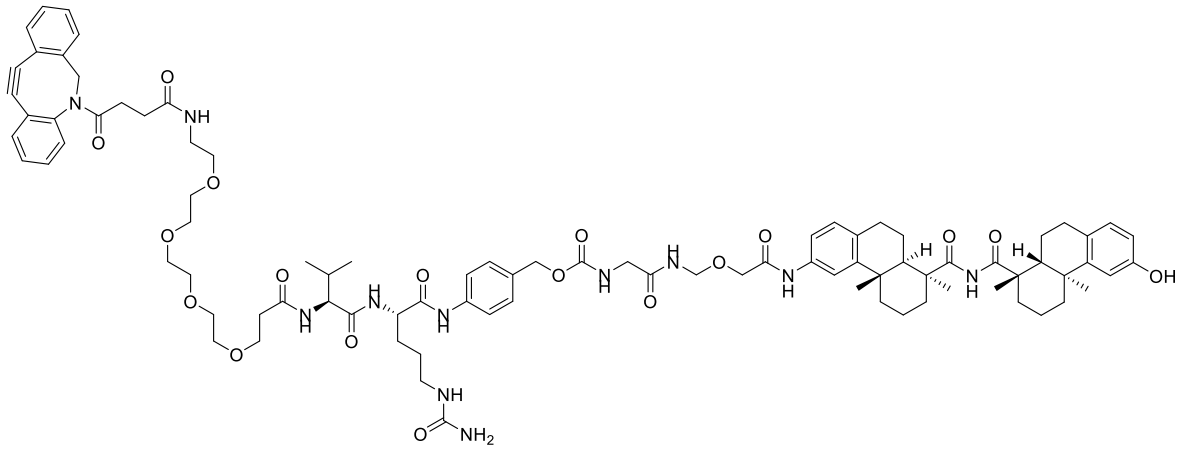
;



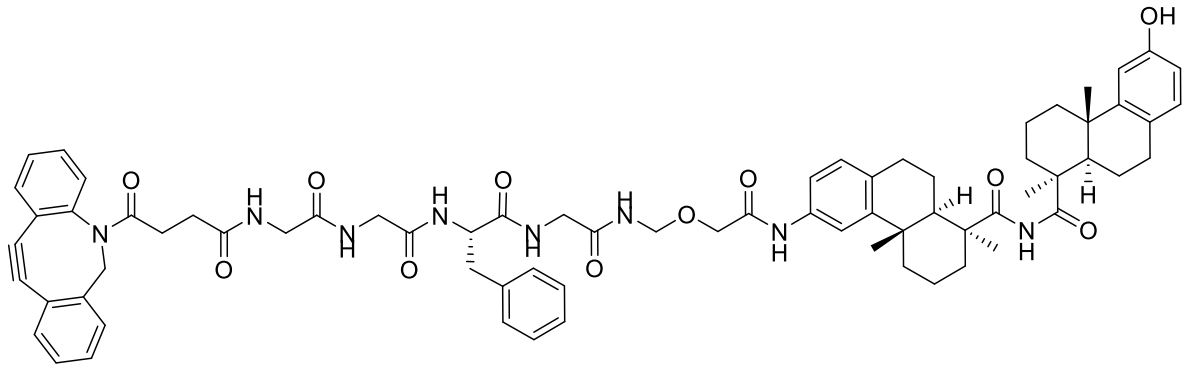
;



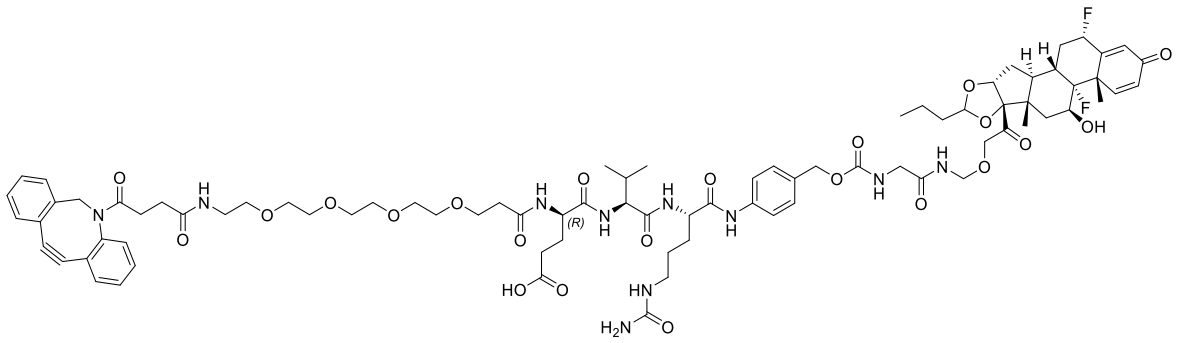
;



;



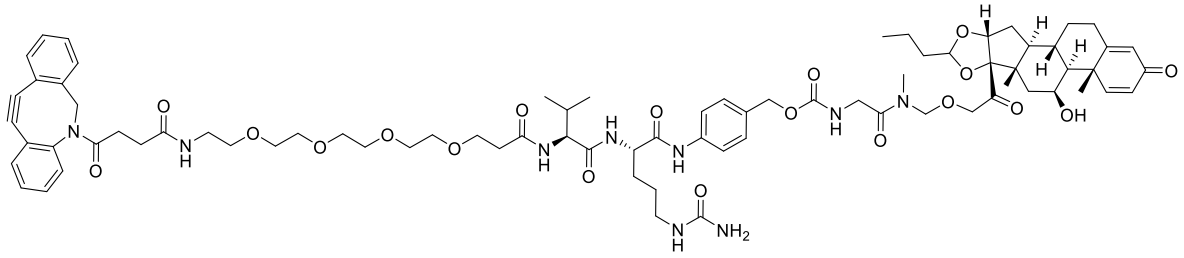
; y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica

en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-.

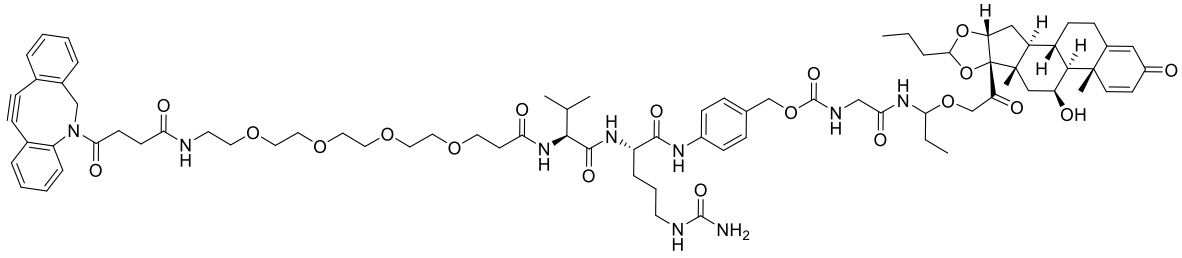
[00276] En determinadas modalidades de la Fórmula IV o Fórmula IVa, $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ son hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; y **n** es uno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, el enlazador-carga útil tiene una estructura



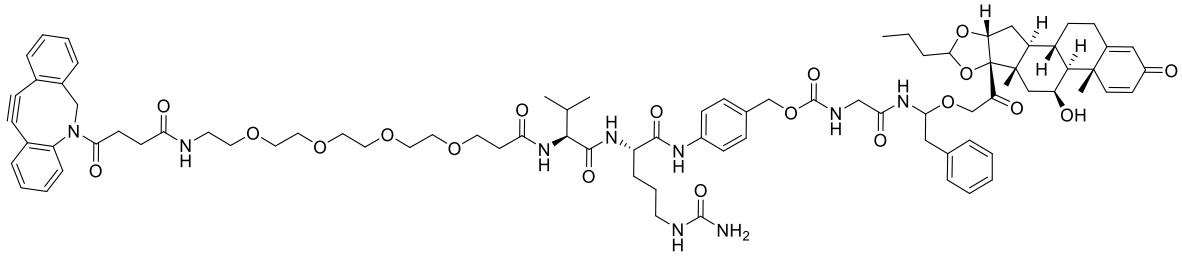
; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una

modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-.

[00277] En determinadas modalidades de la Fórmula IV o Fórmula IVa, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquilo o arilalquilo; $\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, el enlazador-carga útil se selecciona del grupo que consiste en



; y

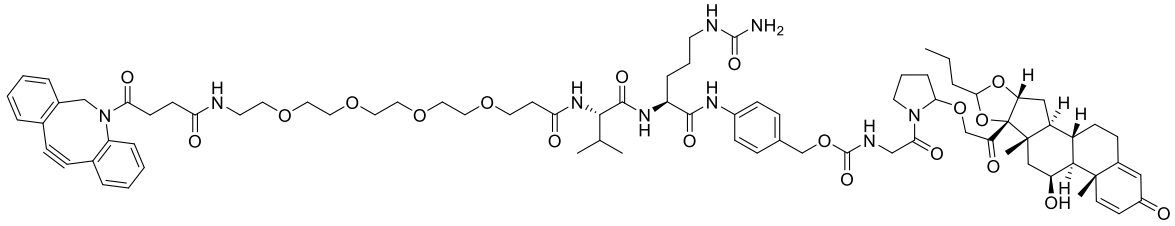


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los

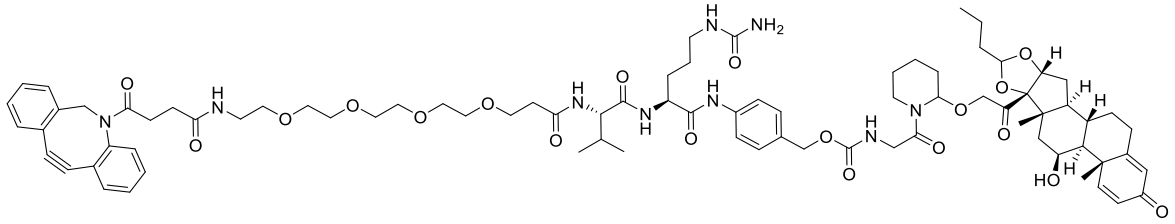
diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal (o hemiaminal, o *N*-acil-*N*,*O*-acetal, en donde cada nombre para este grupo funcional se usa indistintamente a lo largo de esta invención) no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*S*)- en exceso de (*R*)-. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-.

[00278] En determinadas modalidades de la Fórmula IV o Fórmula IVa, $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno, en donde el alquileno se une además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros;

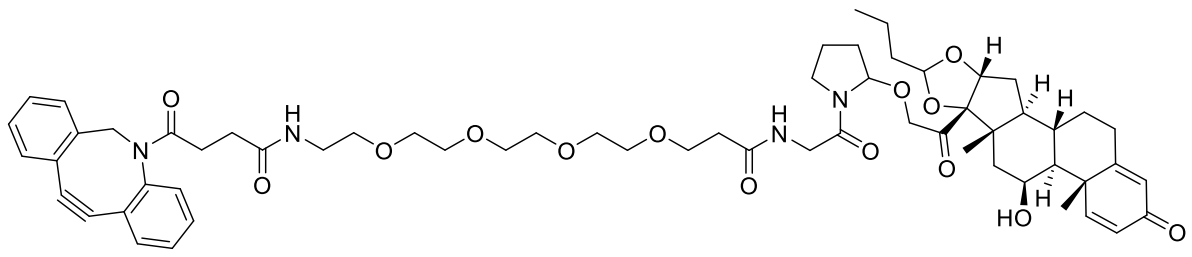
$\mathbf{R^{1b}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es alquileno unido además a $\mathbf{R^{1a}}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; y **n** es uno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, el enlazador-carga útil se selecciona del grupo que consiste en



; y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, el enlazador-carga útil tiene una estructura

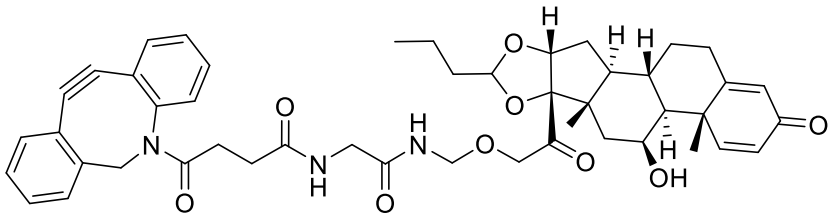


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas

modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal (o hemiaminal, o *N*-acil-*N,O*-acetal, en donde cada nombre para este grupo funcional se usa indistintamente a lo largo de esta invención) no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*S*)- en exceso de (*R*)-. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-.

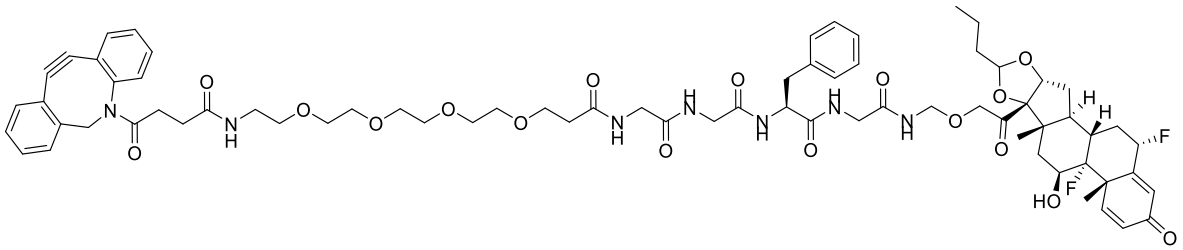
[00279] En determinadas modalidades de la Fórmula IV o Fórmula IVa, $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ son hidrógeno; $\mathbf{R^{2}}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^{3}}$ es hidrógeno; y **n** es uno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula

IV o Fórmula IVa, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, el enlazador-carga útil tiene la siguiente estructura

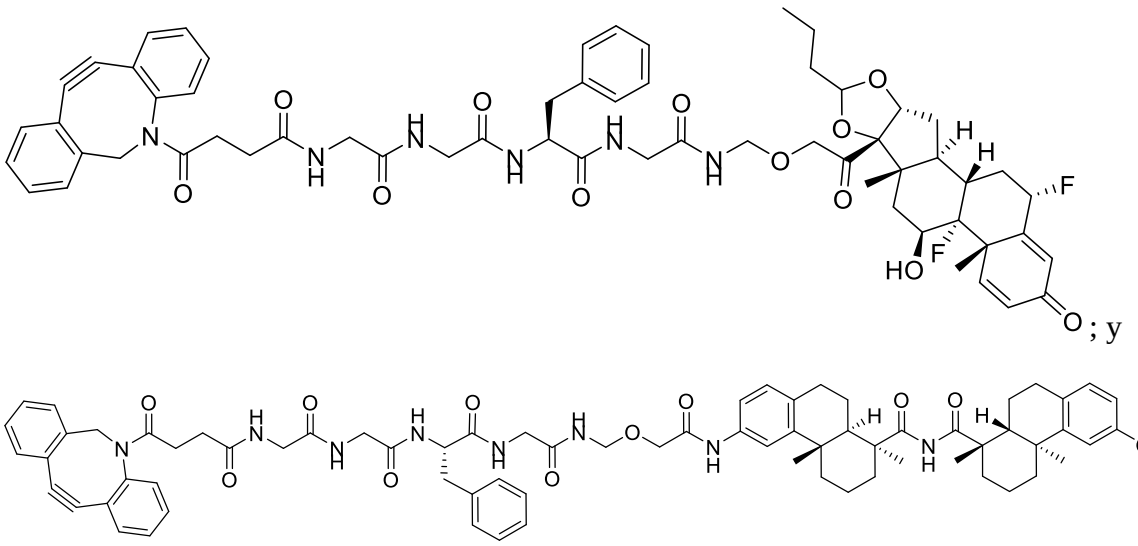


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros.

[00280] En determinadas modalidades de la Fórmula IV o Fórmula IVa, $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ son hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno o $-CH_2Ph$; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; y **n** es cuatro. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, el enlazador-carga útil se selecciona del grupo que consiste en



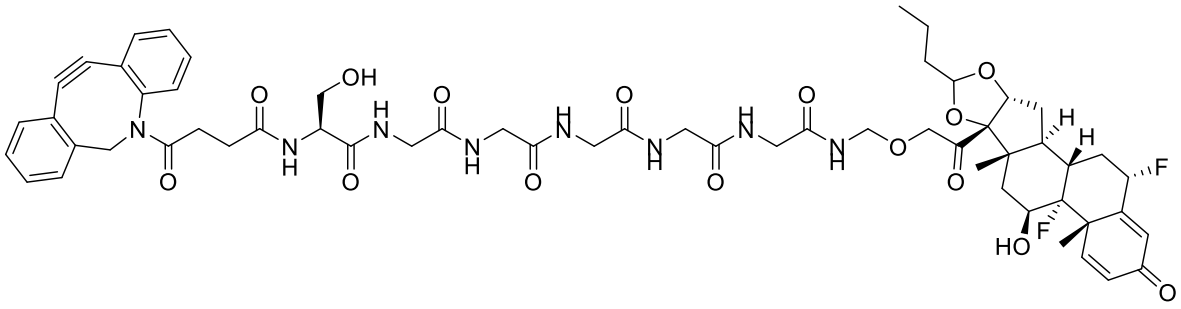
;



; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-.

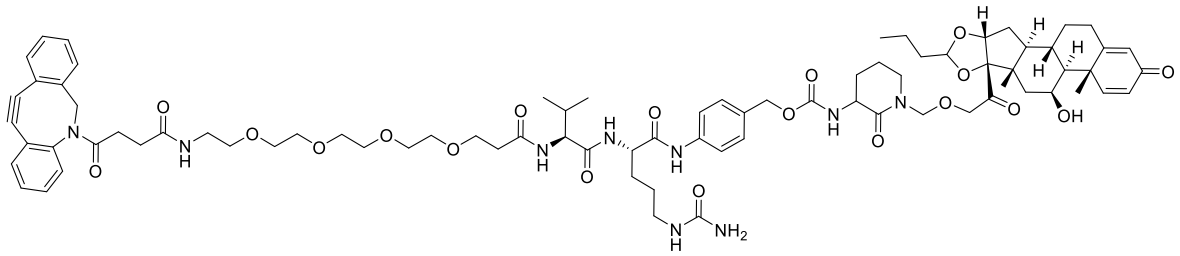
[00281] En determinadas modalidades, de la Fórmula IV o Fórmula IVa, $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ son hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno o $-CH_2OH$; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; y **n** es seis. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es hidrógeno. En otra modalidad de la

Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, el enlazador-carga útil tiene la siguiente estructura



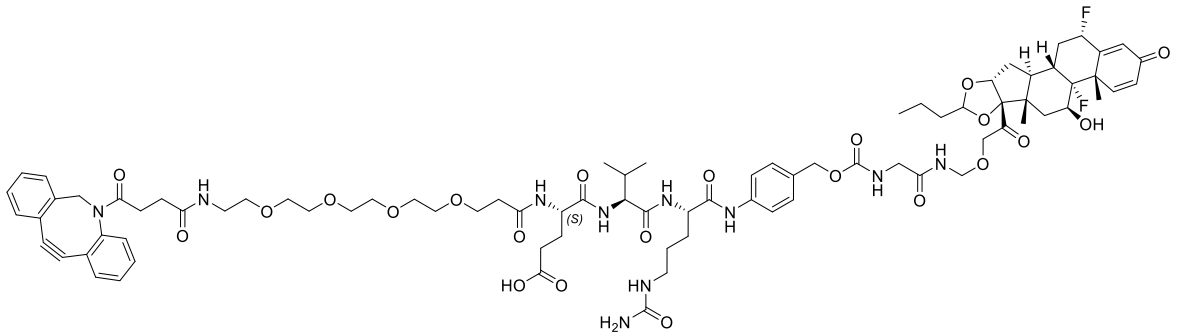
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros.

[00282] En determinadas modalidades de la Fórmula IV o Fórmula IVa, $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ son hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es alquileno, en donde el alquileno se une además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 6 miembros; $\mathbf{R^3}$ es alquileno, en donde el alquileno se une además a $\mathbf{R^2}$ para formar el heterociclilo de 6 miembros; y **n** es uno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, el enlazador-carga útil tiene la siguiente estructura

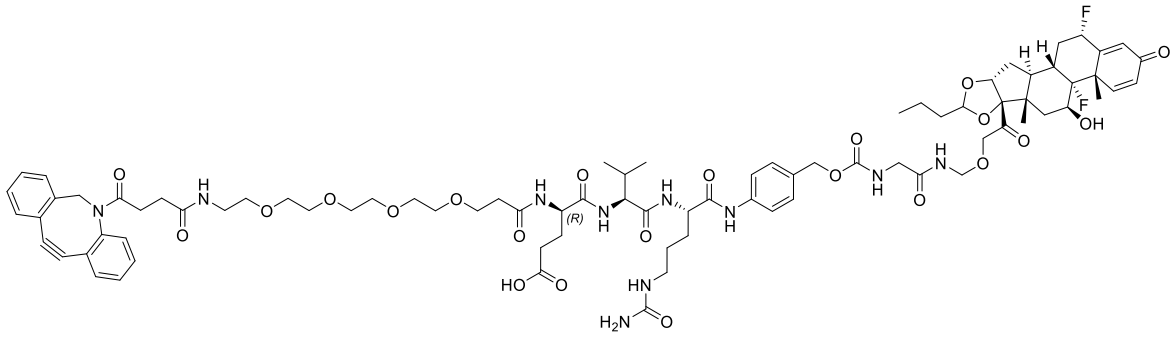


;o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

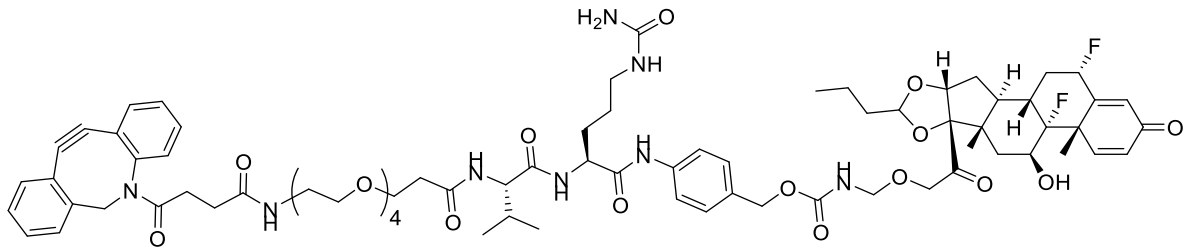
[00283] En determinadas modalidades, se contemplan otras enlazador-cargas útiles. En determinadas modalidades de la Fórmula IIb, $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ son hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno; y **n** es cero. En otra modalidad de la Fórmula IIb, **D*** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula IIb, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. En determinadas modalidades de la Fórmula IV o Fórmula IVa, $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ son hidrógeno; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno; $\mathbf{R^3}$ es alquilo; $\mathbf{R^4}$ es alquilo; y **n** es uno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula IV o Fórmula IVa, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo. Ejemplos de enlazador-cargas útiles contempladas incluyen, sin limitación,



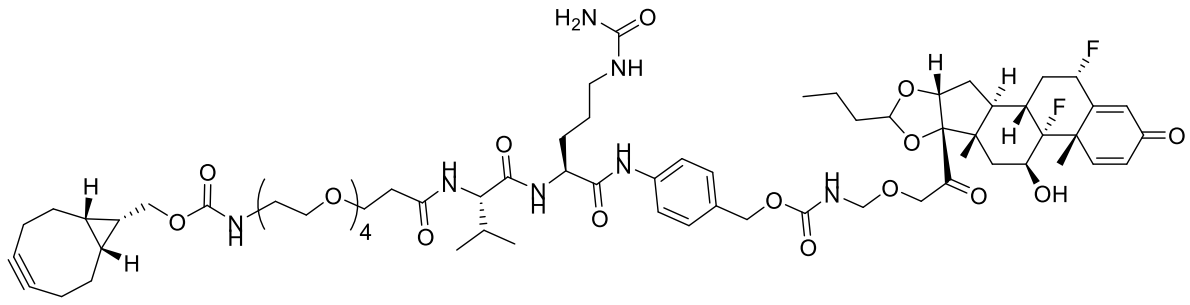
,



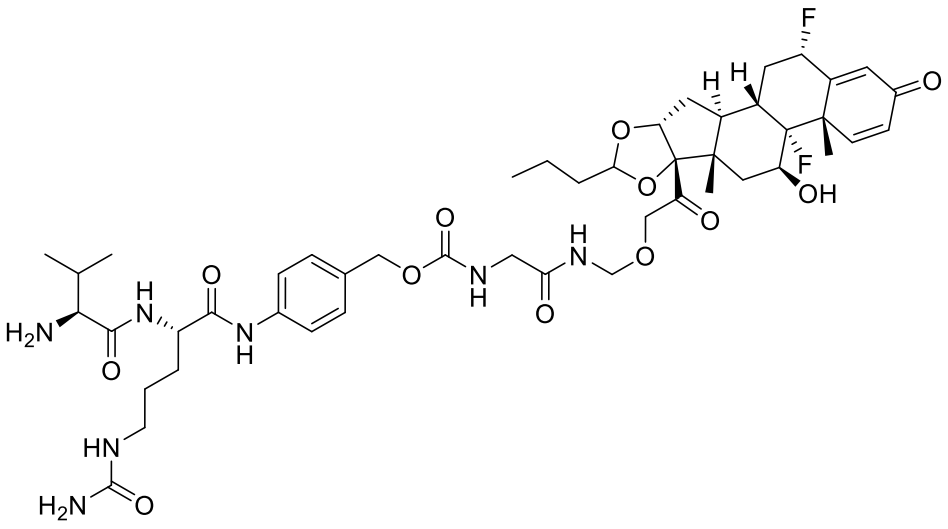
,



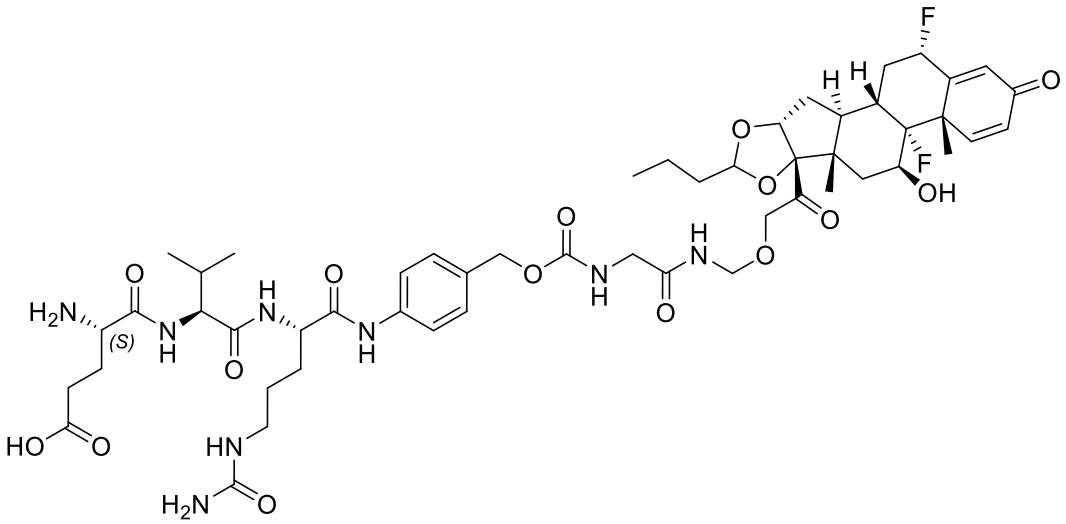
,



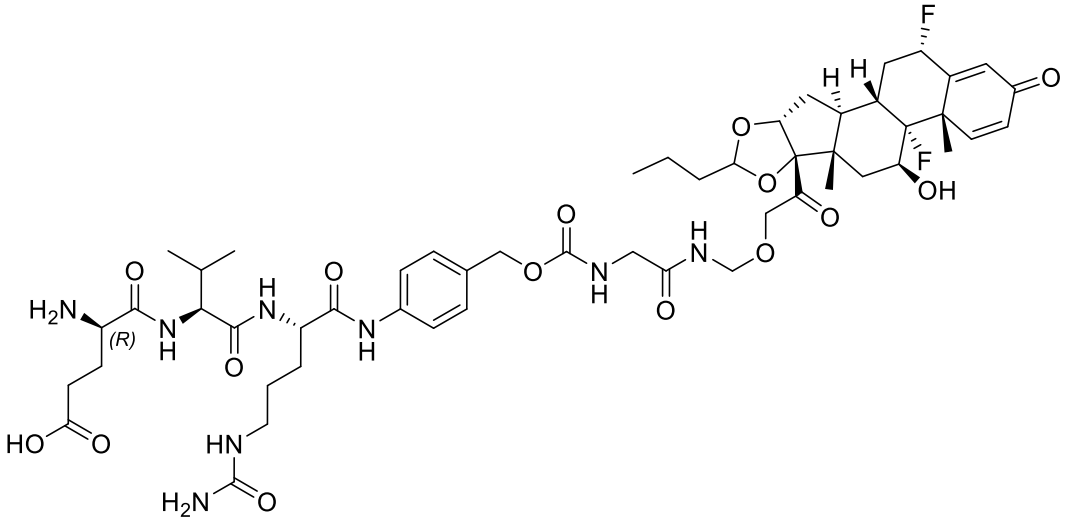
5



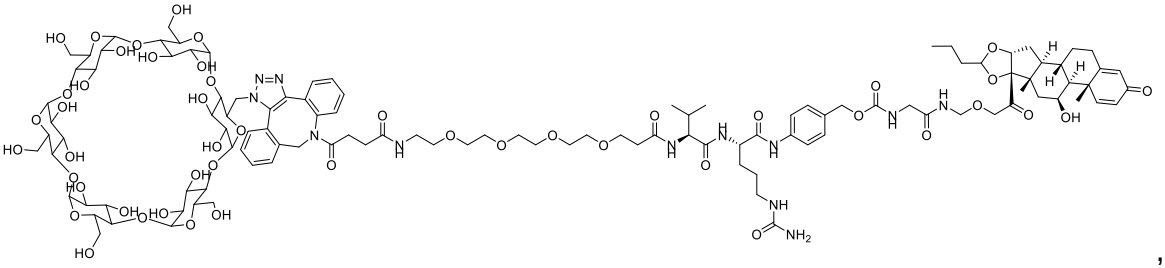
, ,



,

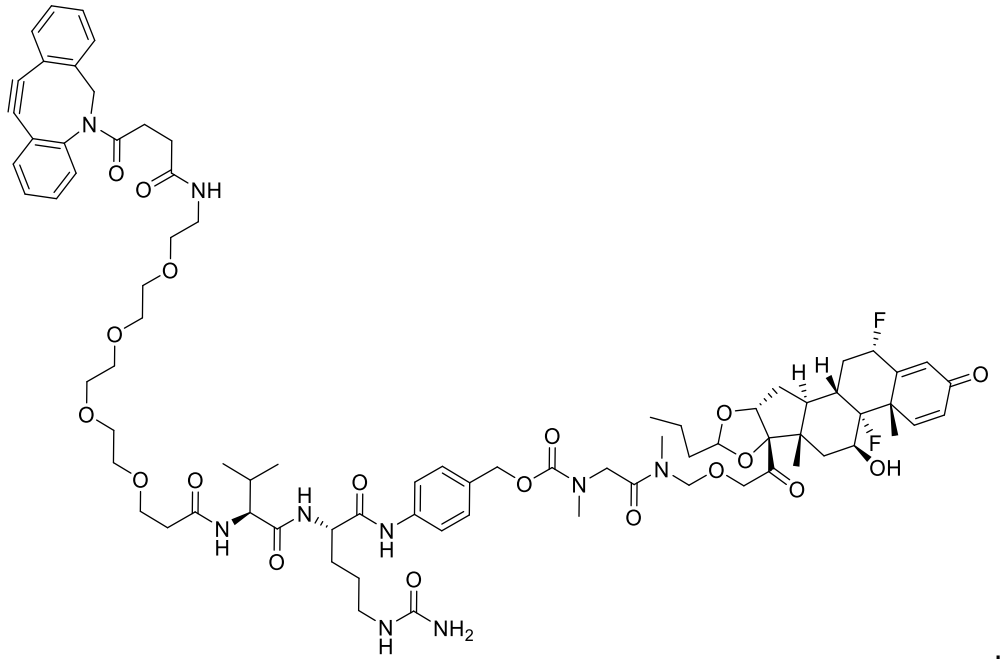


,



,

y

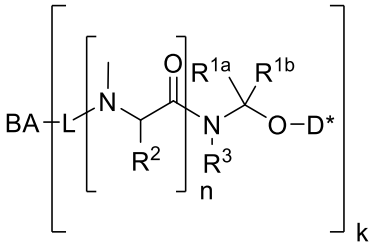


Conjugados/Conjugados anticuerpo-fármaco (ADCs)

[00284] En el presente documento se proporcionan anticuerpos, o un fragmento de unión a antígeno de los mismos, en donde dicho anticuerpo se conjuga con uno o más compuestos de la Fórmula I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, Iaa, Iaaa, IIb, IIbb, IIbbb y/o IV como se describe en el presente documento. En una modalidad de la Fórmula III, **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo antiinflamatorio que comprende hidroxilo, amino o tiol. En otra modalidad de la Fórmula III, el compuesto biológicamente activo antiinflamatorio es un esteroide o un residuo del mismo. En otra modalidad de la Fórmula III, el compuesto biológicamente activo antiinflamatorio es un agonista de LXR o un residuo del

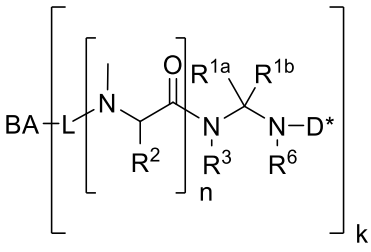
mismo.

[00285] En el presente documento se proporcionan conjugados de la Fórmula IIIa:



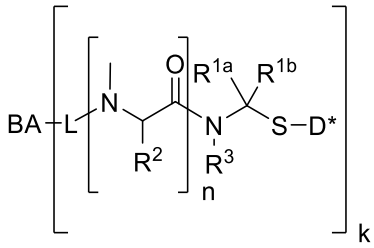
(IIIa)

en donde **L** es un enlazador; **BA** es un agente de unión; **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o alquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno, el alquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^2** es hidrógeno o una cadena lateral de aminoácidos; **R^3** es hidrógeno, alquilo o alquileno, en donde cuando **R^3** es alquileno, el alquileno se une además a **R^{1a}** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo; **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis; y **k** es un número entero de uno a treinta. En otra modalidad, se proporciona un conjugado de la Fórmula IIIaa:



(IIIaa)

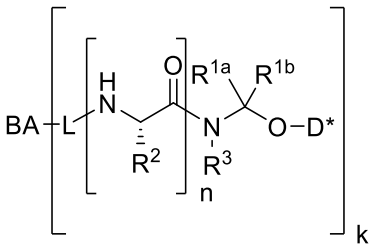
en donde **L** es un enlazador; **BA** es un agente de unión; $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando $\mathbf{R^{1a}}$ es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; $\mathbf{R^2}$ es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando $\mathbf{R^2}$ es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a $\mathbf{R^3}$ para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando $\mathbf{R^3}$ es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a $\mathbf{R^{1a}}$ o $\mathbf{R^2}$ para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; $\mathbf{R^6}$ es hidrógeno o alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco; y **k** es un número entero de uno a treinta. En otra modalidad, se proporciona un conjugado de la Fórmula IIIaaa:



(IIIaaa)

en donde **L** es un enlazador; **BA** es un agente de unión; $\mathbf{R^{1a}}$ y $\mathbf{R^{1b}}$ son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi,

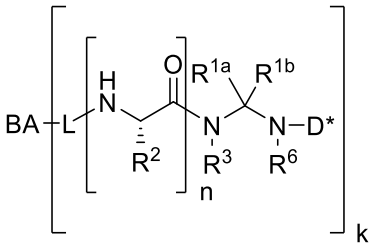
alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^2** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R^2** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^3** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^3** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^{1a}** o **R^2** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco; y **k** es un número entero de uno a treinta. También se proporcionan aquí conjugados de la Fórmula IIIb:



(IIIb)

en donde **L** es un enlazador; **BA** es un agente de unión; **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o alquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno, el alquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6

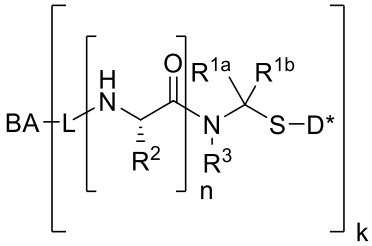
miembros; **R²** es hidrógeno o una cadena lateral de aminoácidos; **R³** es hidrógeno, alquilo o alquileno, en donde cuando **R³** es alquileno, el alquileno se une además a **R^1a** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo; **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis; y **k** es un número entero de uno a treinta. En otra modalidad, se proporciona un conjugado de la Fórmula IIIbb:



(IIIbb)

en donde **L** es un enlazador; **BA** es un agente de unión; **R^1a** y **R^1b** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^1a** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R²** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R²** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R³** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R³** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R³** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además

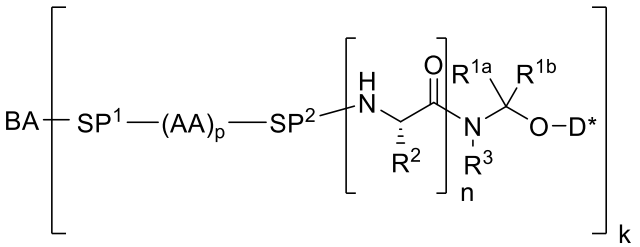
a **R^{1a}** o **R^2** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^6** es hidrógeno o alquilo; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol; **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco; y **k** es un número entero de uno a treinta. En otra modalidad, se proporciona un conjugado de la Fórmula IIIbbb:



(IIIbbb)

en donde **L** es un enlazador; **BA** es un agente de unión; **R^{1a}** y **R^{1b}** son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^{1a}** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^2** es hidrógeno, alquileno, heteroalquileno o una cadena lateral de aminoácido, en donde cuando **R^2** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^3** para formar un heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **R^3** es hidrógeno, alquilo, alquileno o heteroalquileno, en donde cuando **R^3** es alquileno o heteroalquileno, el alquileno o heteroalquileno se une además a **R^{1a}** o **R^2** para formar el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros; **D*** es un residuo de un compuesto biológicamente activo que

comprende hidroxilo, amino o tiol; **n** es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco; y **k** es un número entero de uno a treinta. También se proporcionan en el presente documento conjugados de la Fórmula V:



(V)

en donde **BA**, **R1a**, **R1b**, **R2**, **R3**, **D***, **n** y **k** son como se describen en cualquiera de las modalidades descritas en este documento, y en donde **SP1** y **SP2**, cuando están presentes, son grupos separadores en donde **SP1** comprende además un resto reactivo anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; cada **AA** es un aminoácido; y **p** es un número entero de 1 a 10. En ciertas modalidades de la Fórmula V, el agente de unión es un anticuerpo modificado con un compuesto de amina primaria de acuerdo con la Fórmula H_2N-**LL**-**X**, en donde **LL** es un enlazador divalente seleccionado del grupo que consiste en

un grupo polietilenglicol divalente (PEG);

$-(CH_2)_n-$;

$-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_p-$;

$-(CH_2)_n-N(H)C(O)-(CH_2)_m-$;

$-(CH_2CH_2O)_n-N(H)C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-$;

$-(CH_2)_n-C(O)N(H)-(CH_2)_m-$;

$-(CH_2CH_2O)_n-C(O)N(H)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-$;

$-(CH_2)_n-N(H)C(O)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-$;

$-(CH_2CH_2O)_n-N(H)C(O)-(CH_2)_m-$;

$-(CH_2)_n-C(O)N(H)-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-$; y

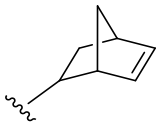
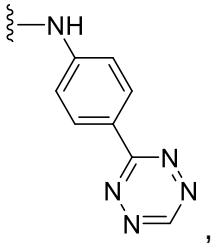
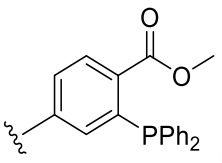
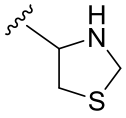
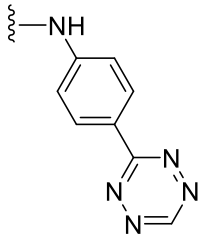
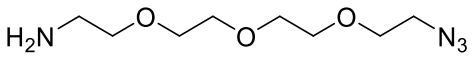
$-(CH_2CH_2O)_n-C(O)N(H)-(CH_2)_m-$,

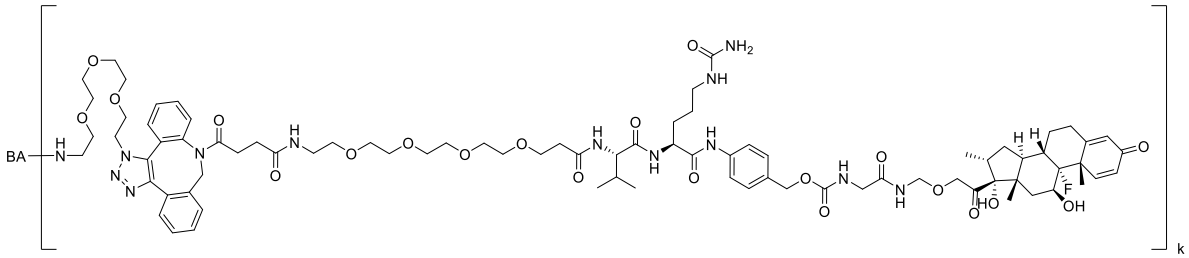
en donde

n es un número entero seleccionado de 1 a 12;

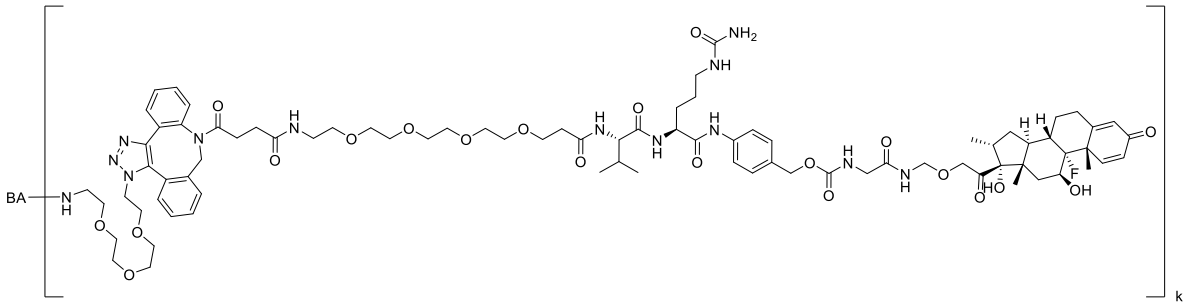
m es un número entero seleccionado de 0 a 12;

p es un número entero seleccionado de 0 a 2; y

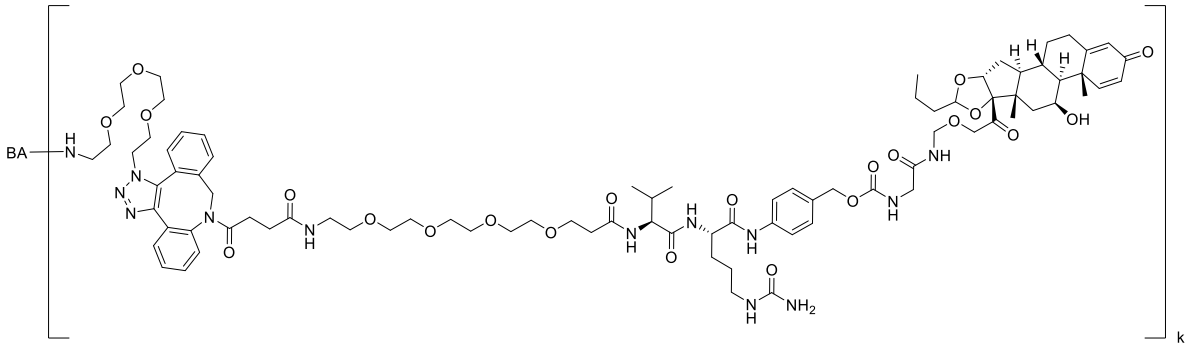
X se selecciona del grupo que consiste en $-SH$, $-N_3$, $-C\equiv CH$, $-C(O)H$, tetrazol,  ,  ,  ,  , y  . En otra modalidad de la Fórmula V, el agente de unión es un anticuerpo modificado con una amina primaria que tiene la siguiente estructura  . En otra modalidad de la Fórmula V, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



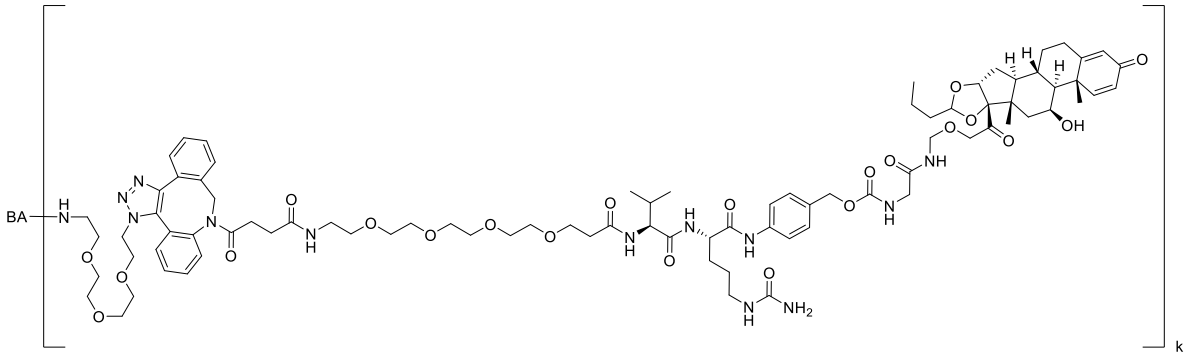
;



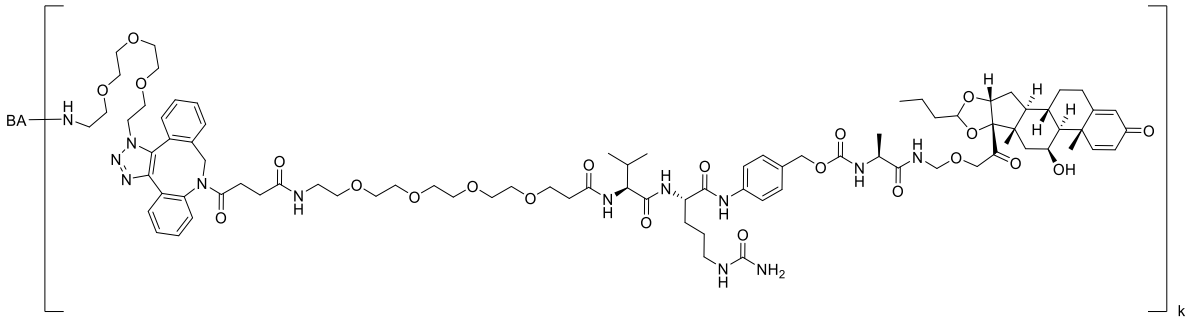
;



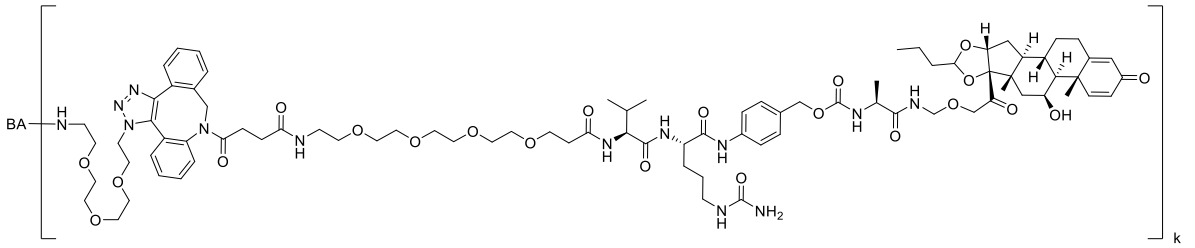
;



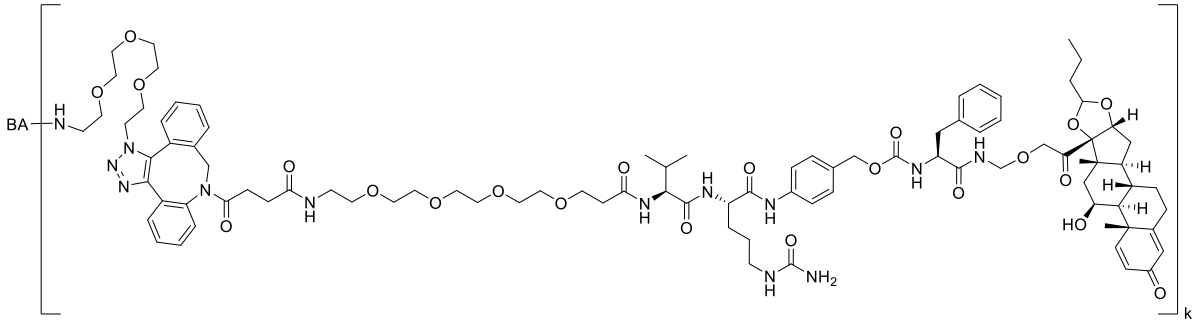
;



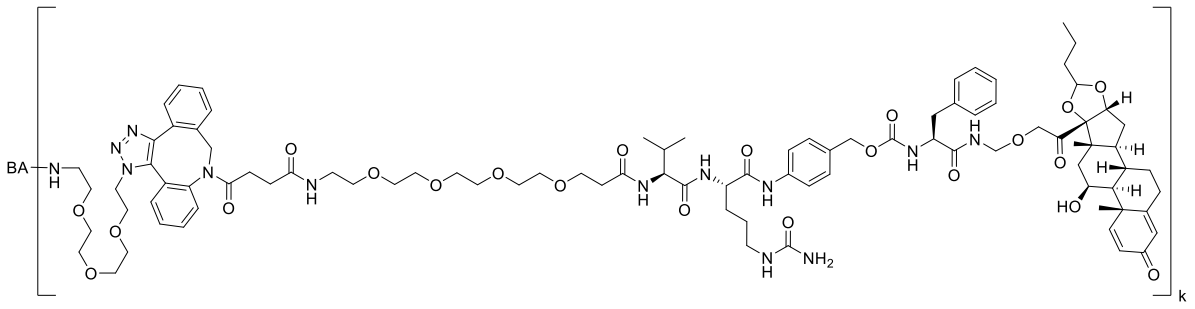
;



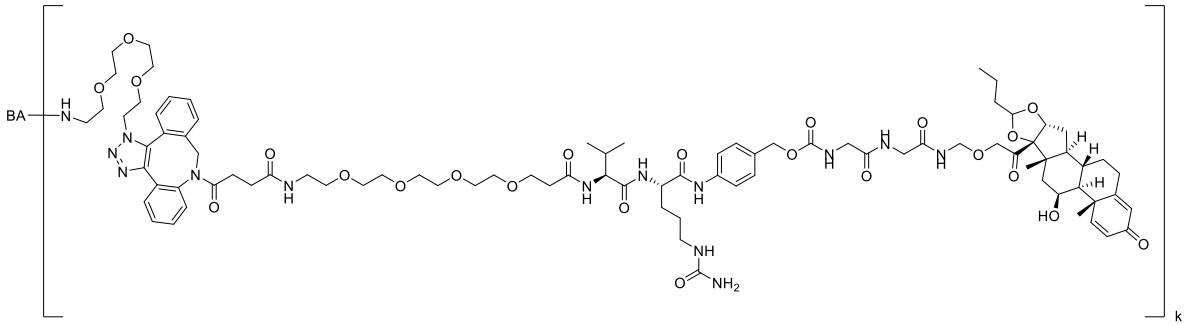
;



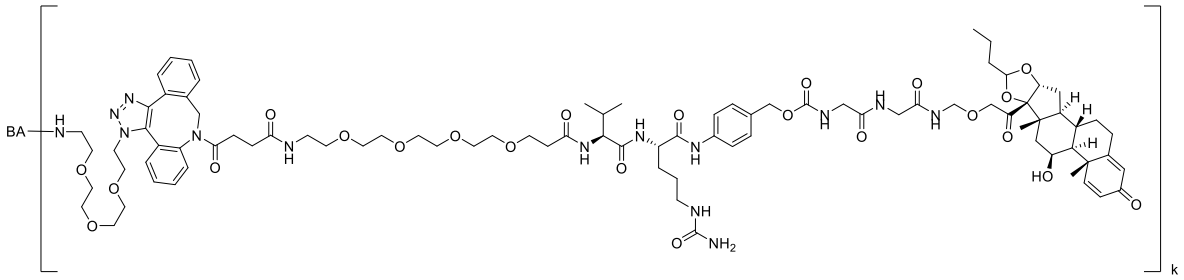
;



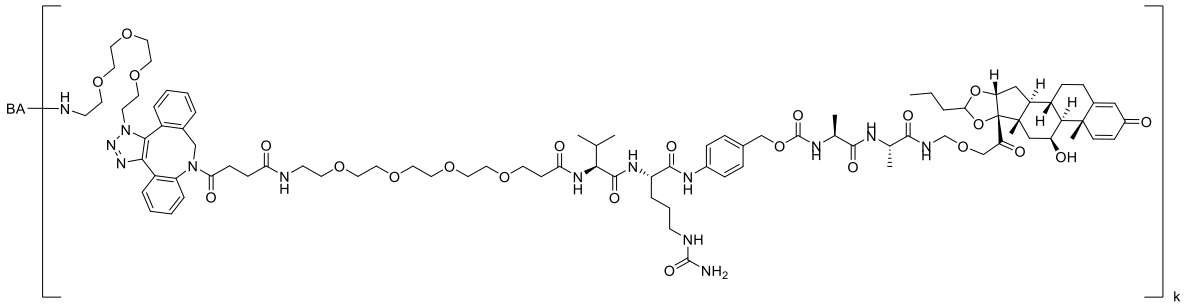
;



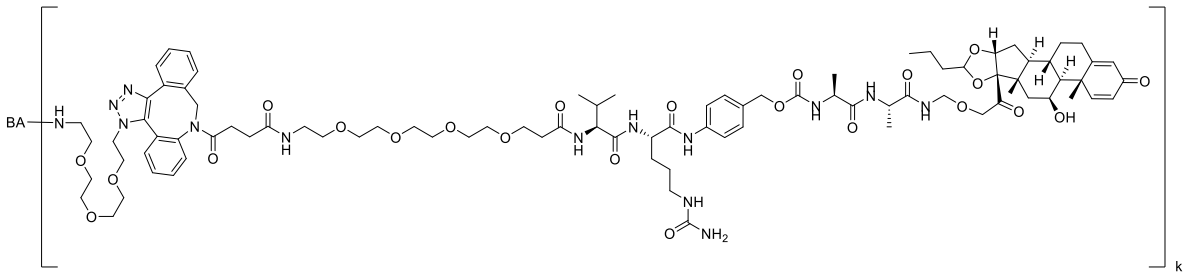
;



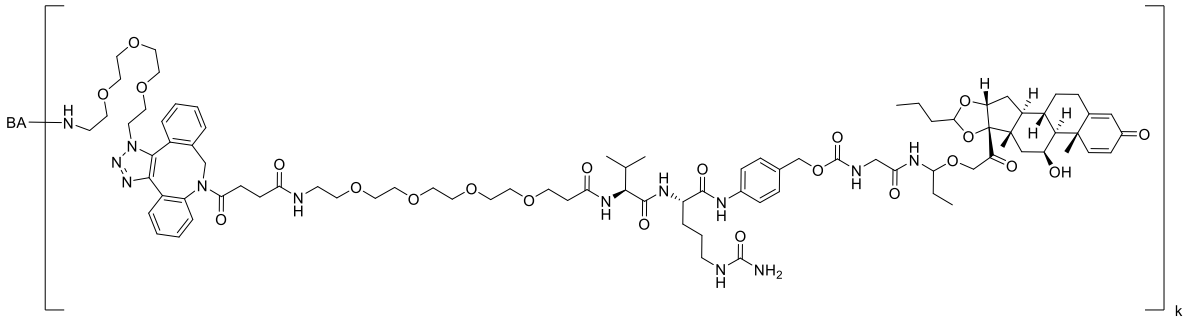
;



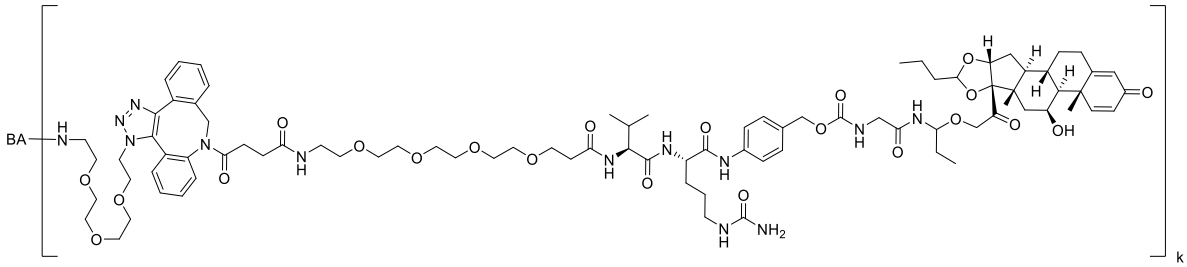
;



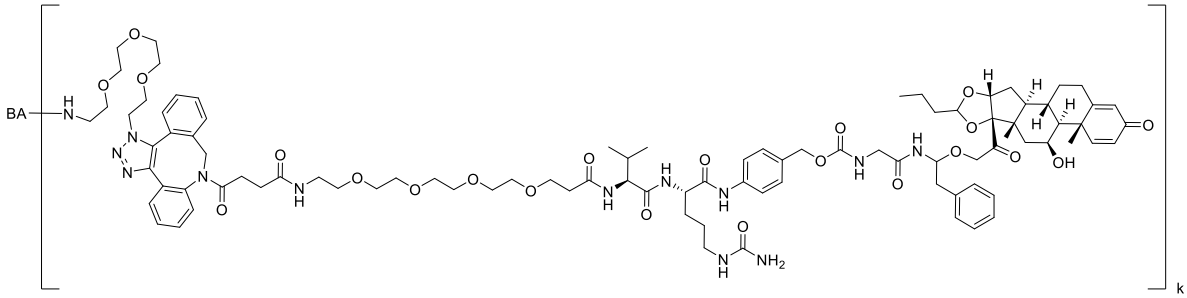
;



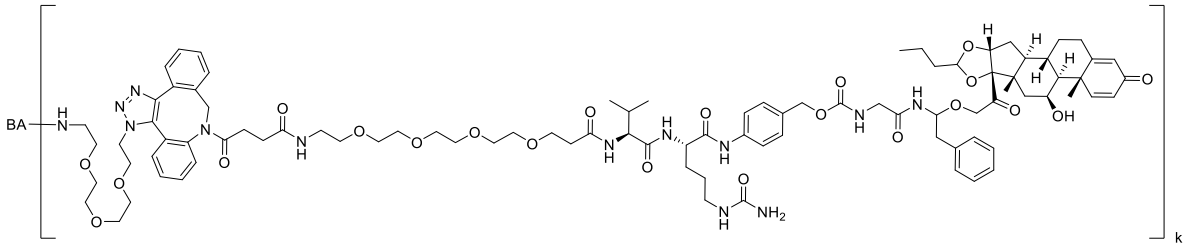
;



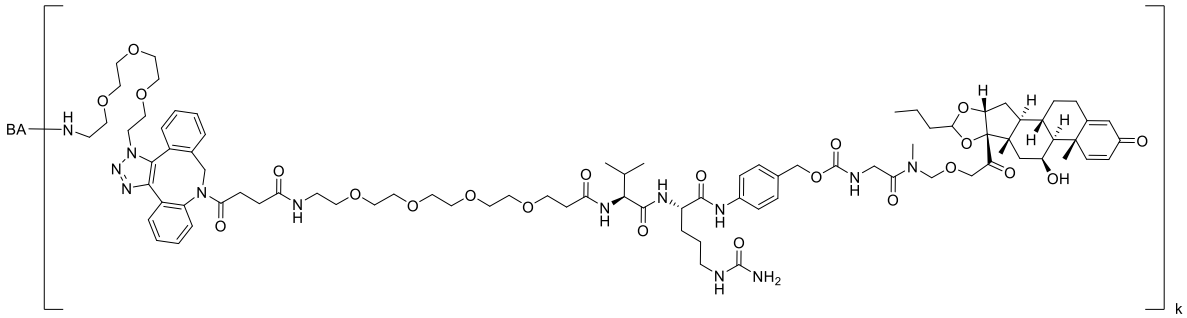
;



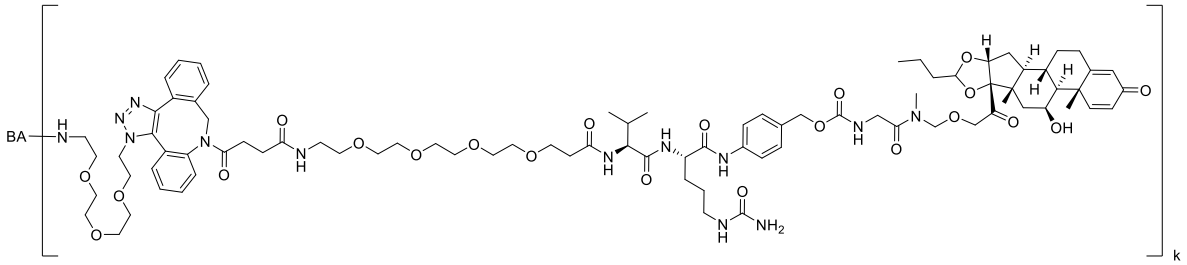
;



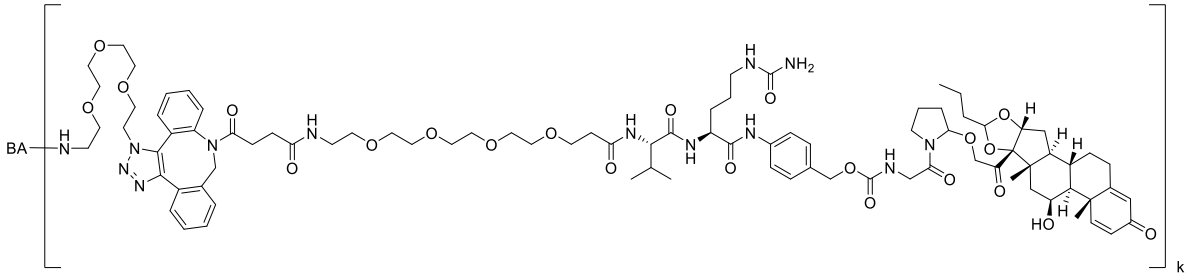
;



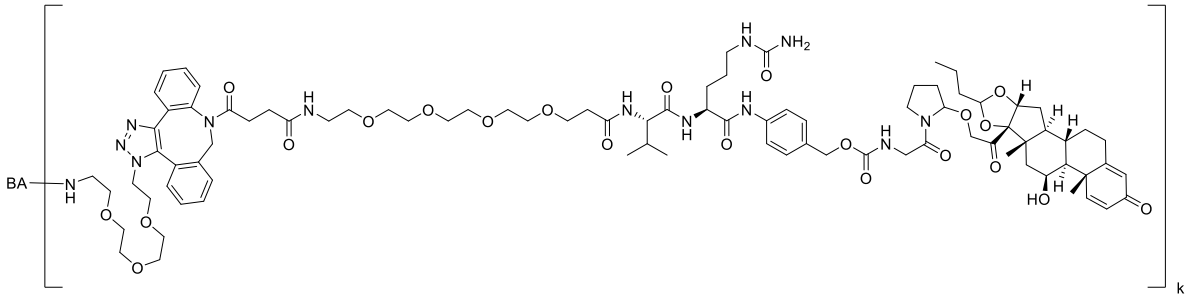
;



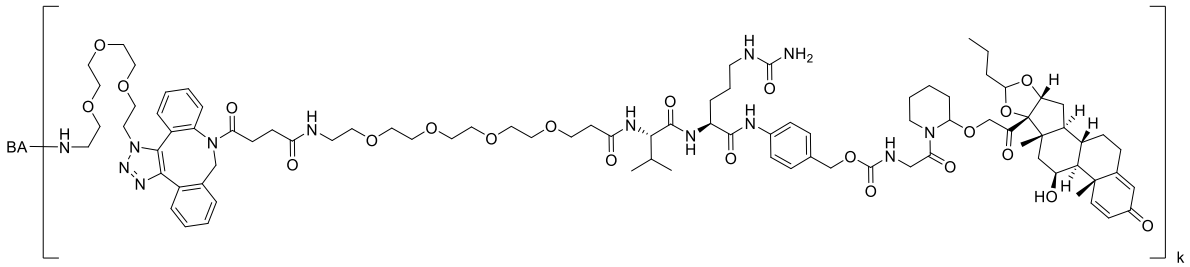
;



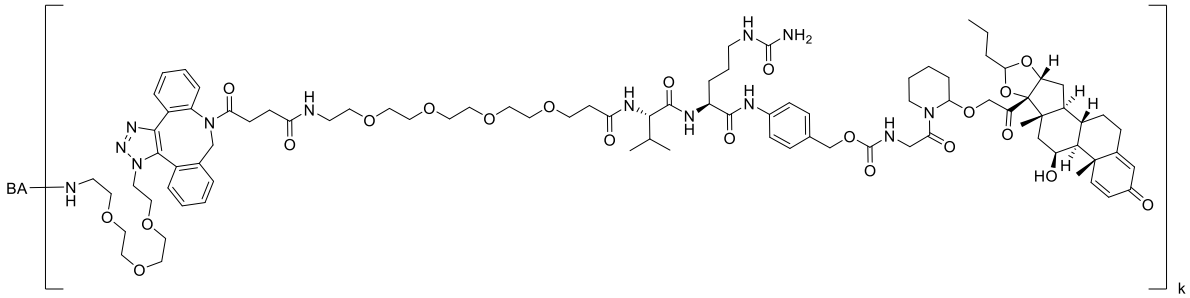
;



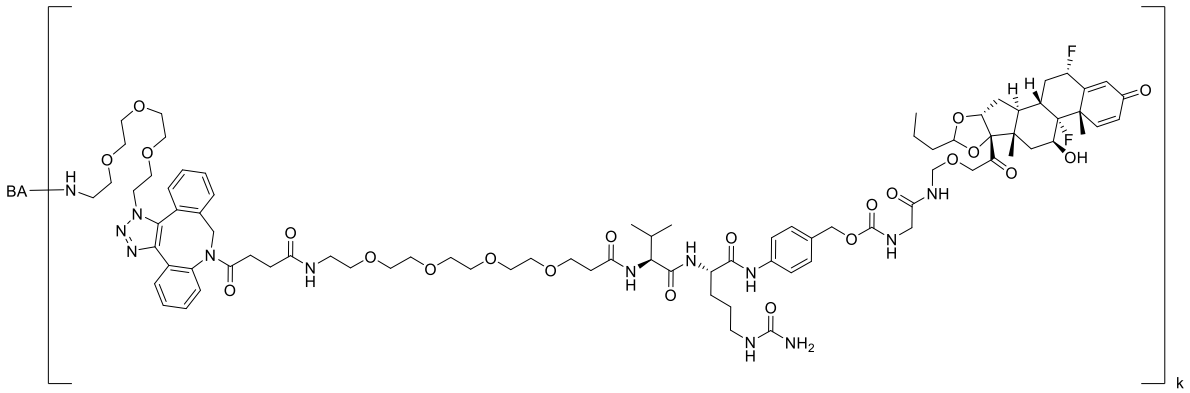
;



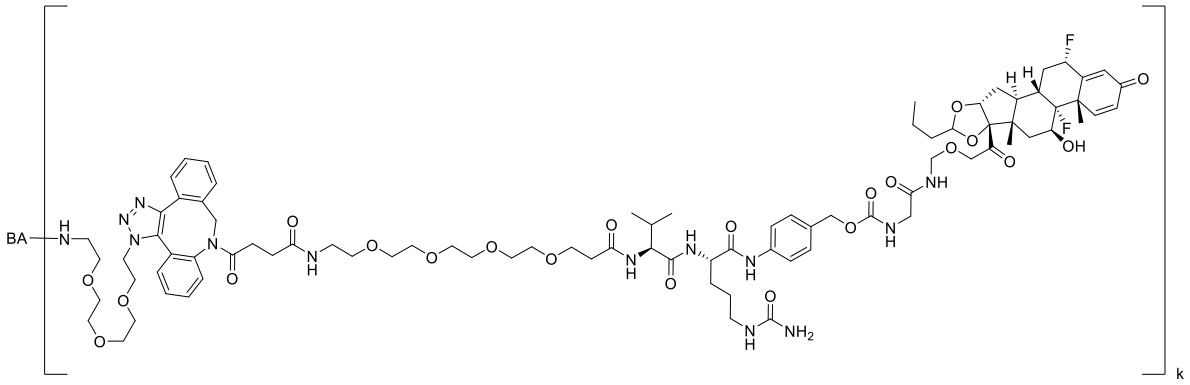
;



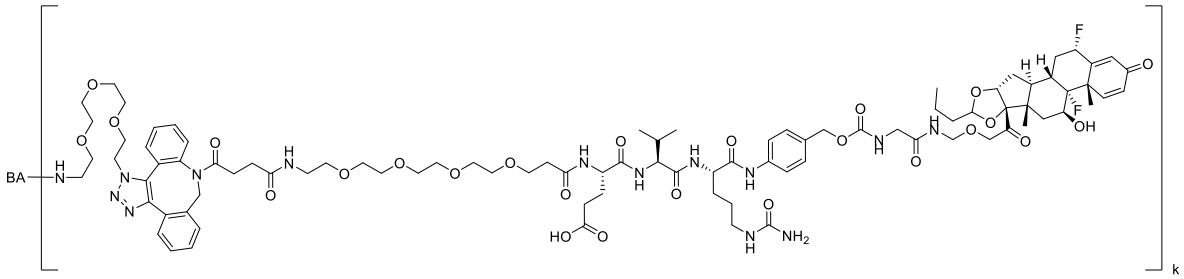
;



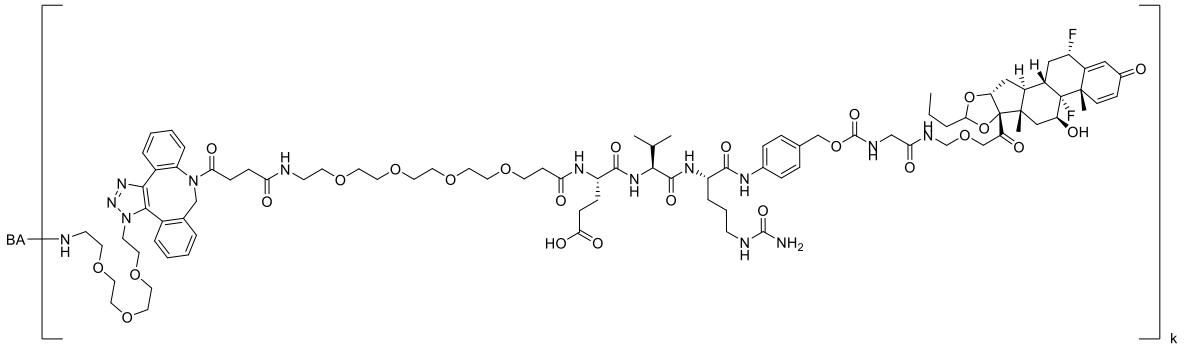
;



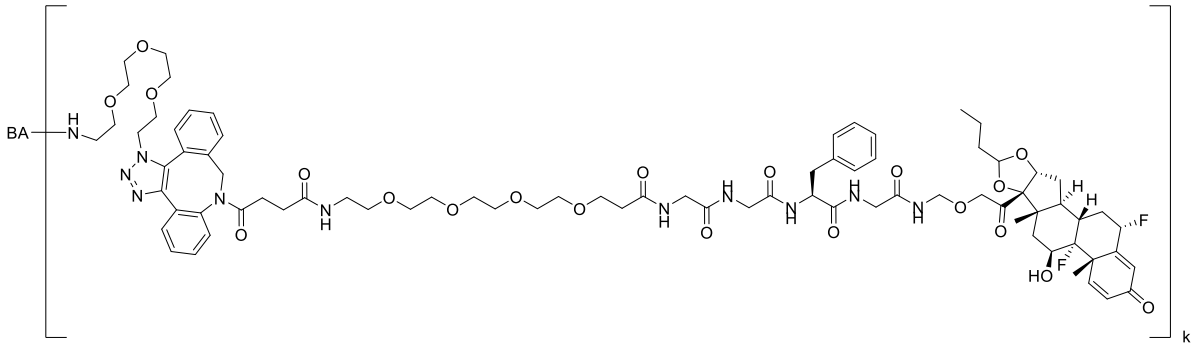
;



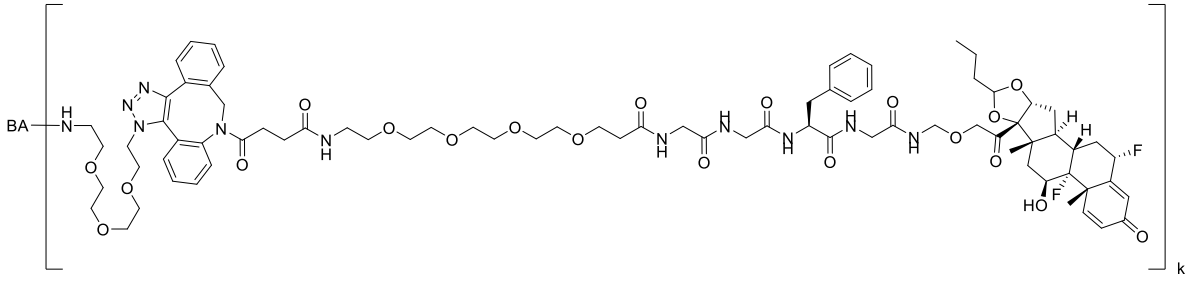
;



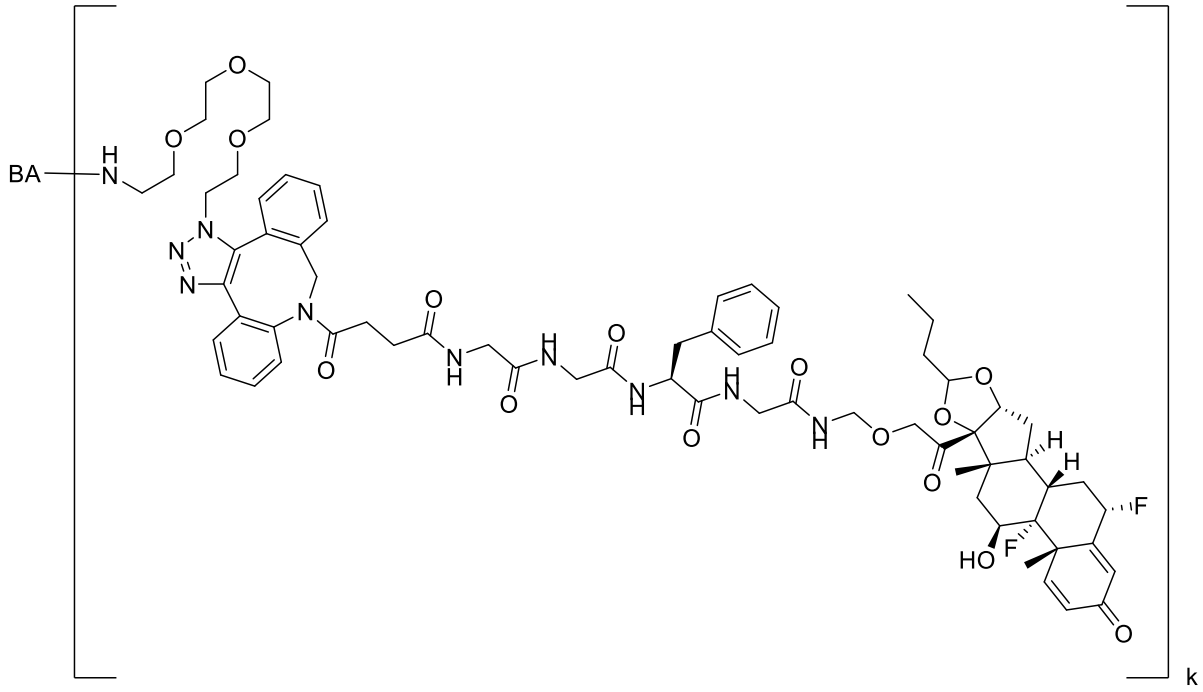
;



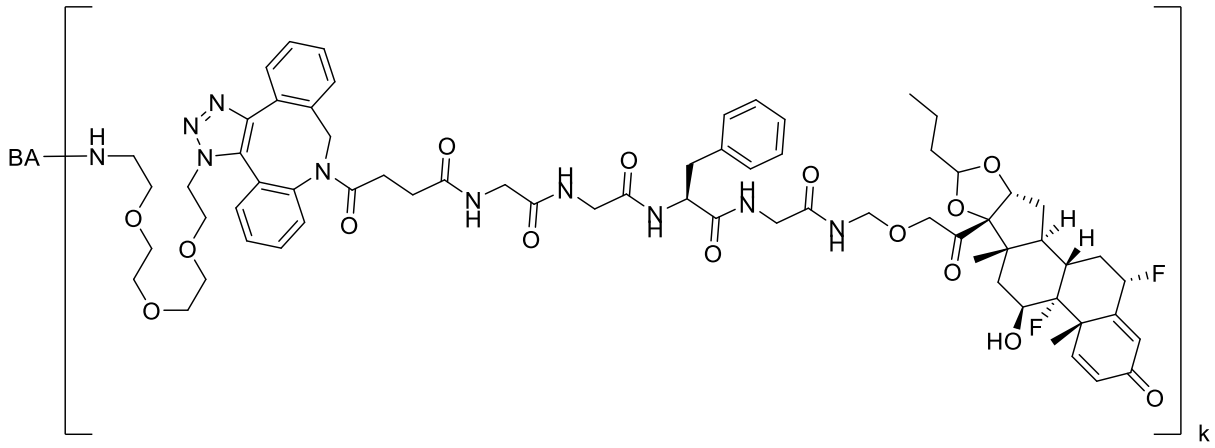
;



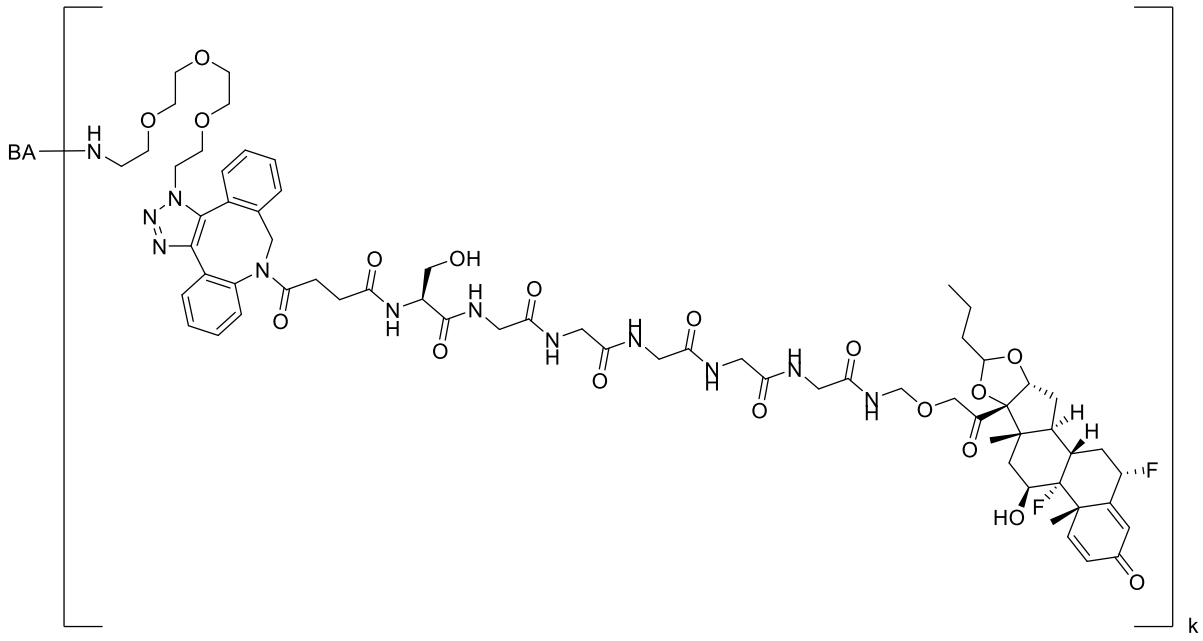
;


BA
H
N
O
O
O
O
N
N
N
O
O
H
N
O
H
N
O
H
N
O
H
N
O
O
O
O
O
H
H
F
HO
F
O
k

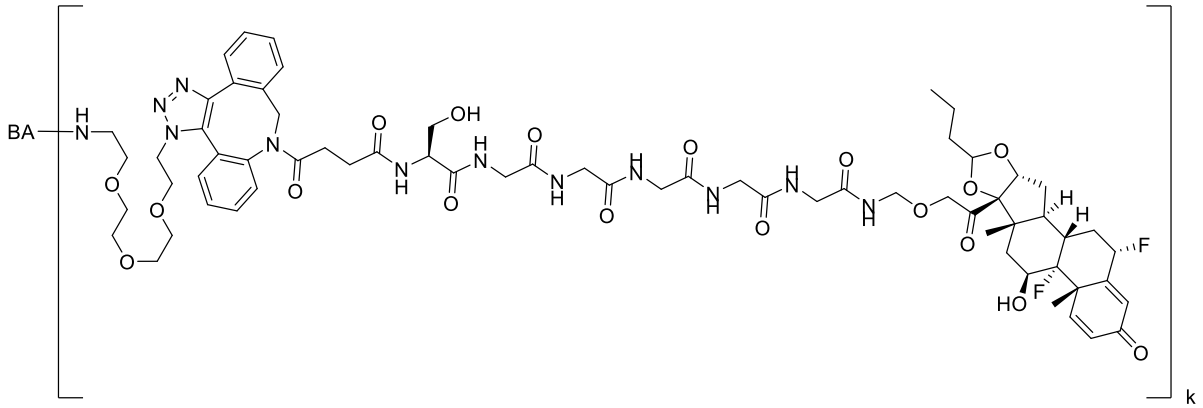
;


BA
H
N
O
O
O
N
N
N
O
O
H
N
O
H
N
O
H
N
O
H
N
O
O
O
O
O
H
H
F
HO
F
O
k

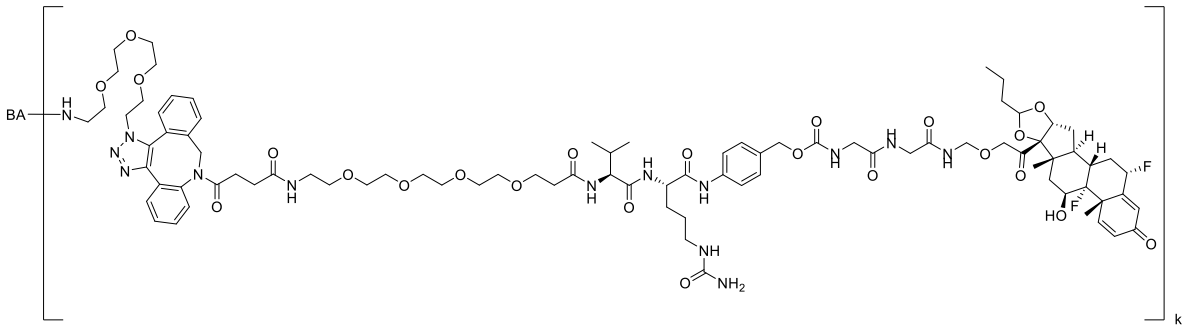
;



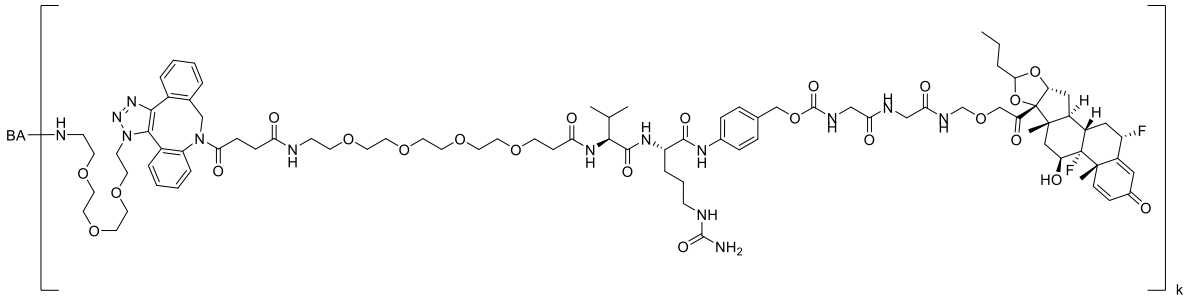
;



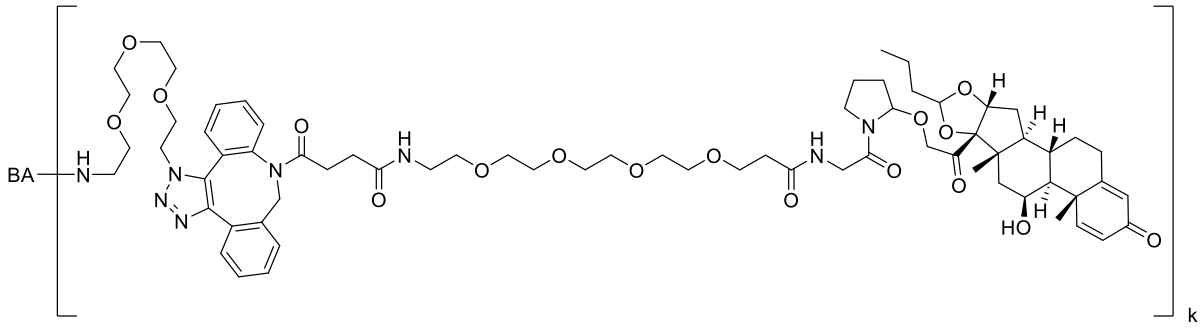
;



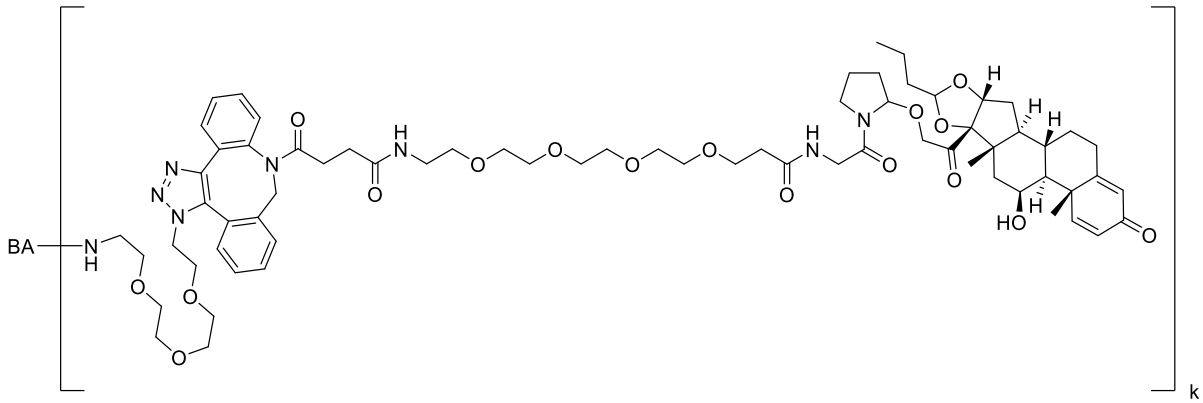
;



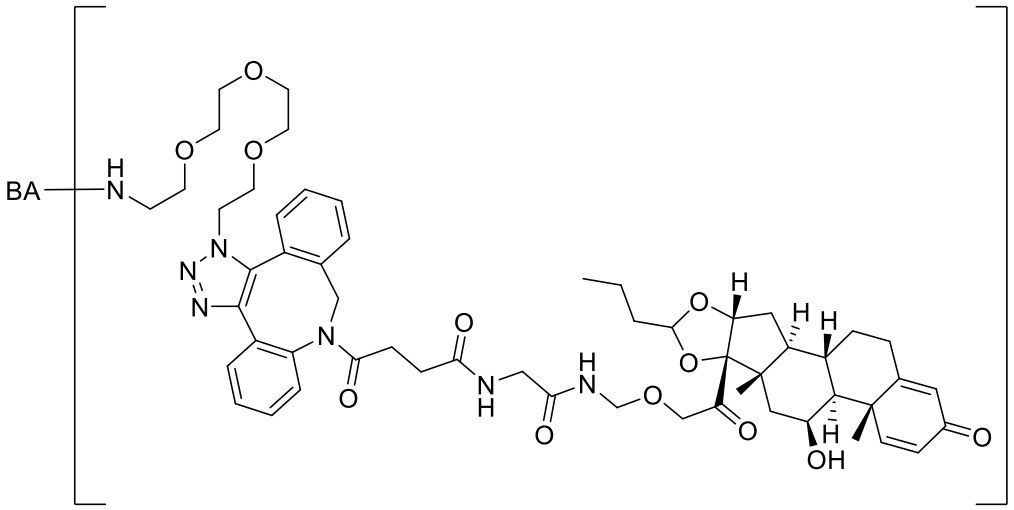
;



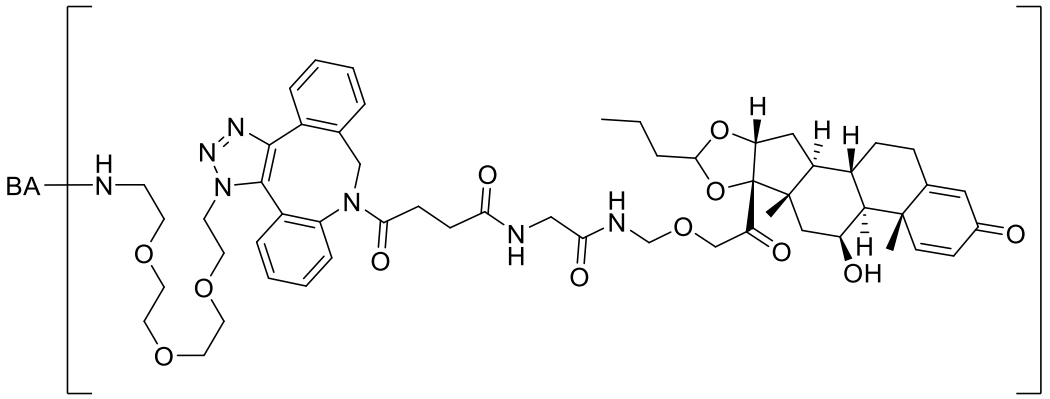
;



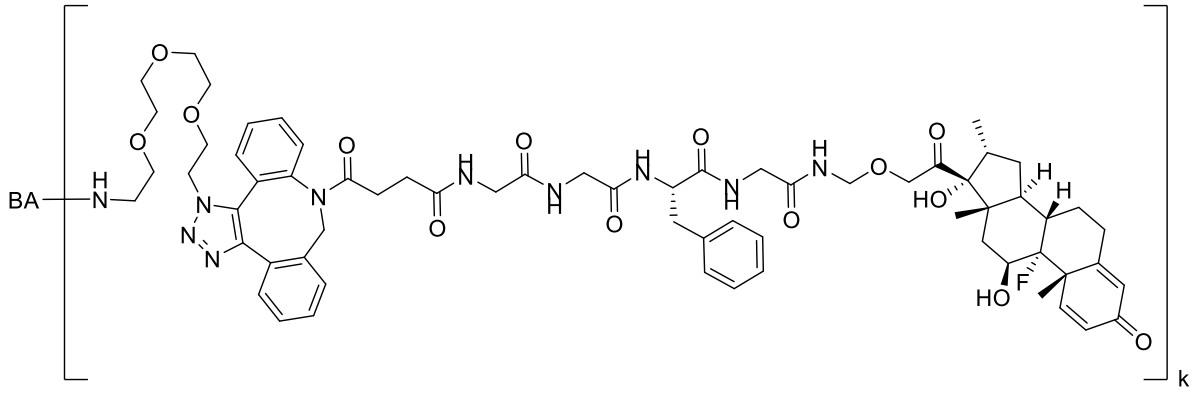
;


BA
H
N
O
O
O
N
N
N
O
O
N
H
O
H
N
O
O
O
O
H
H
H
O
H
OH
O
k

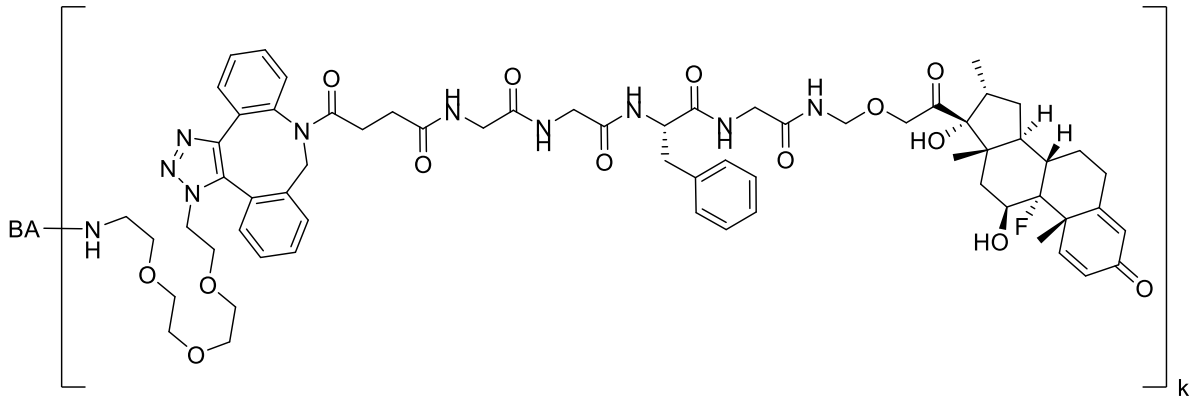
;


BA
H
N
O
O
O
N
N
N
O
O
N
H
O
H
N
O
O
O
O
H
H
H
O
H
OH
O
k

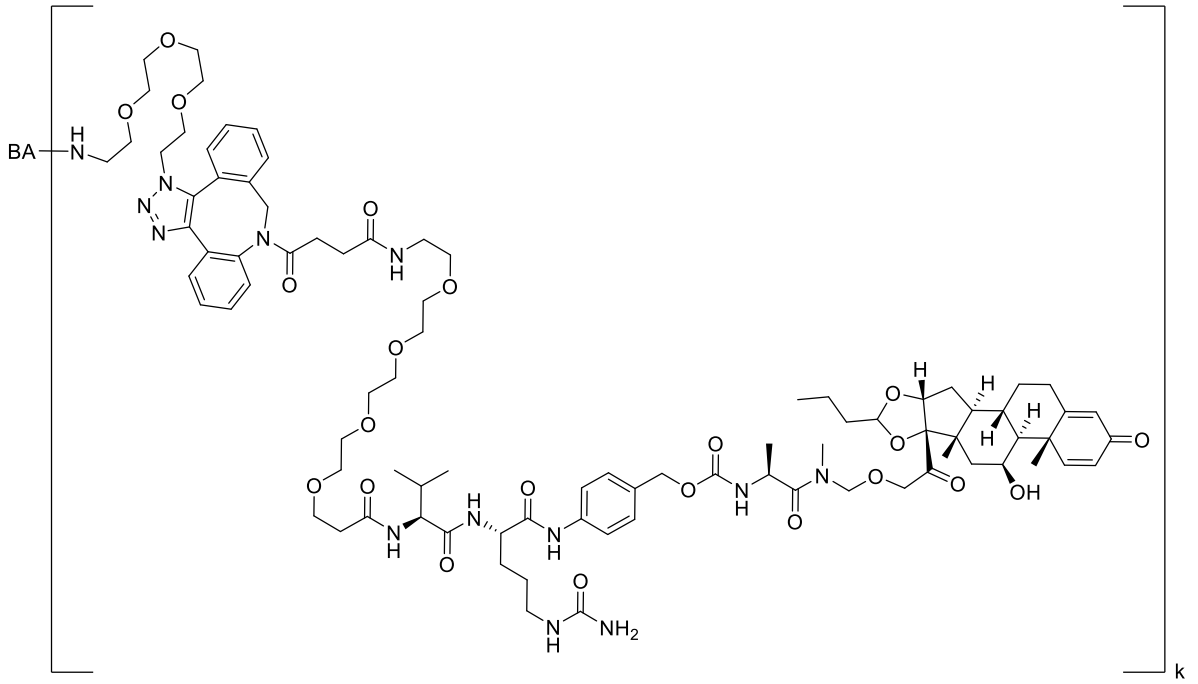
;



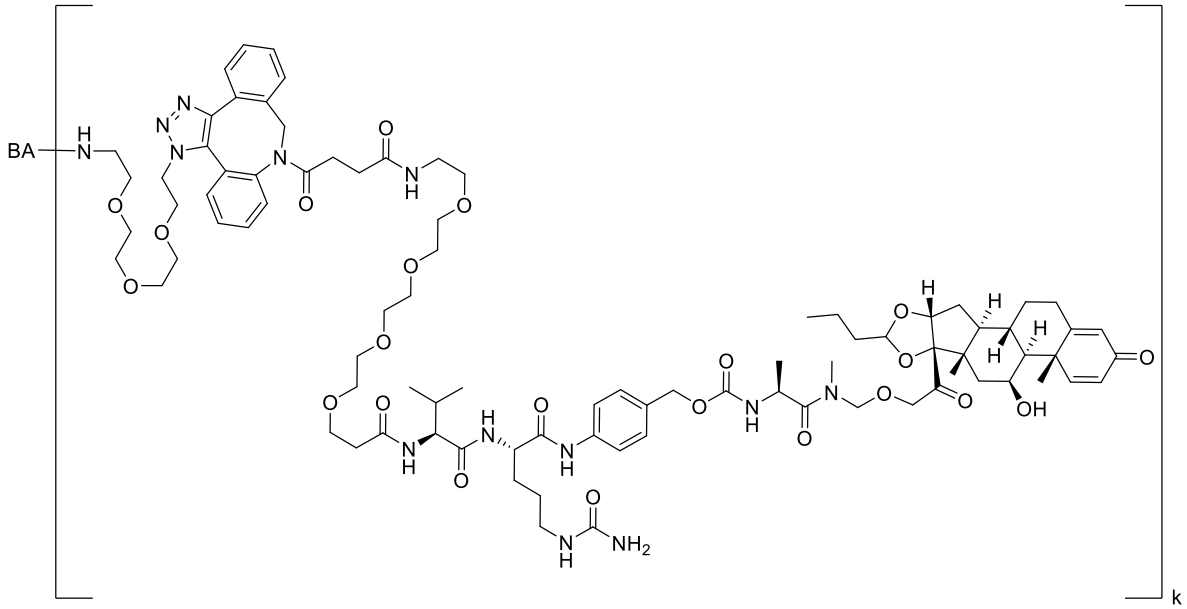
;



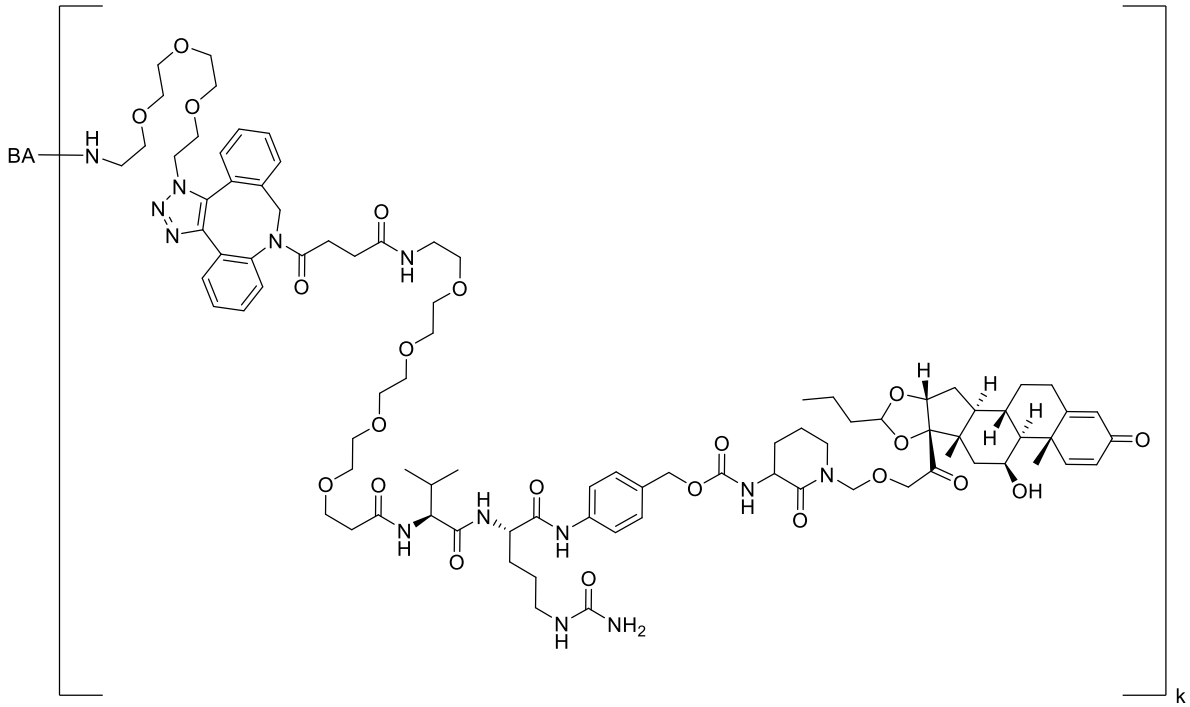
;

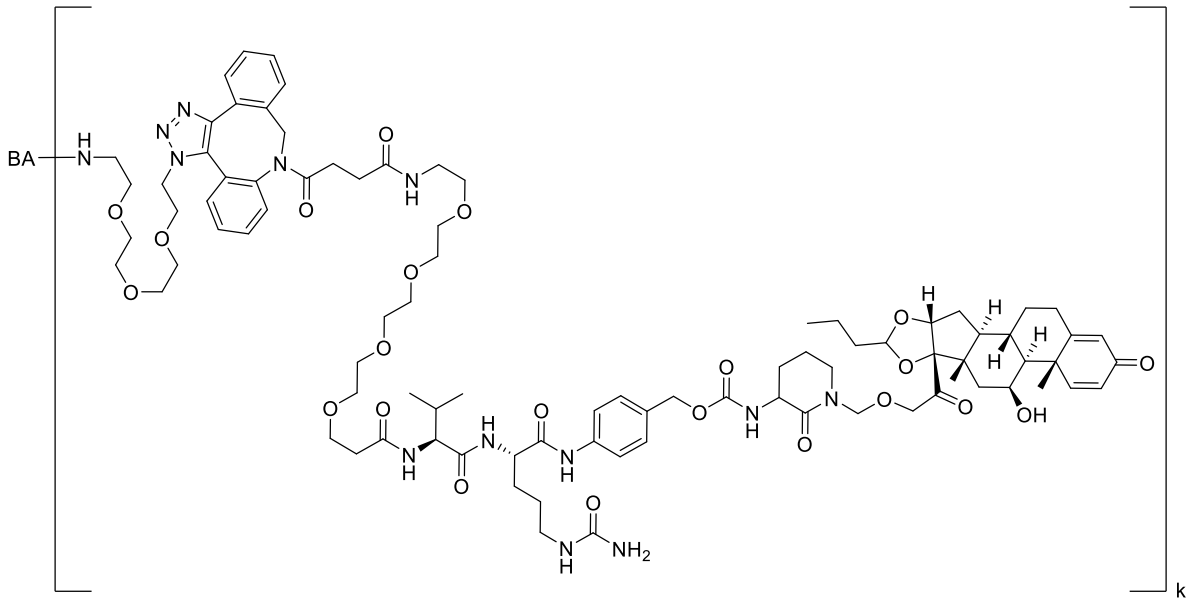


;

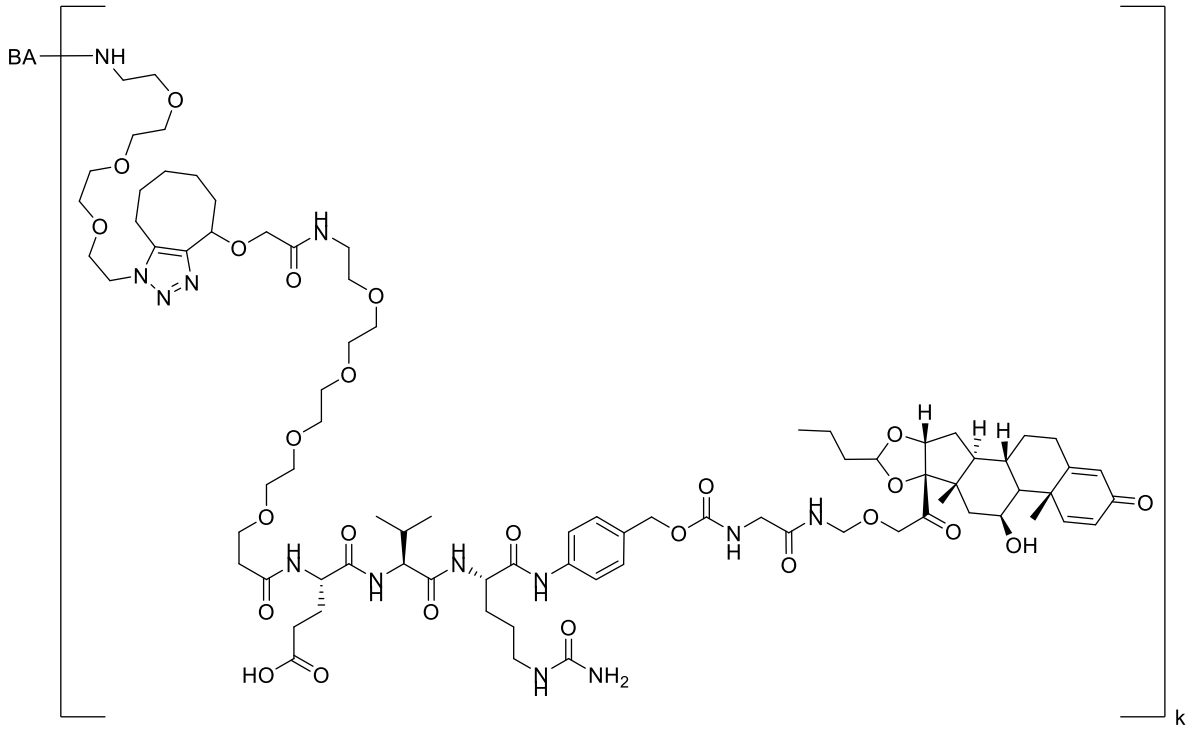


;

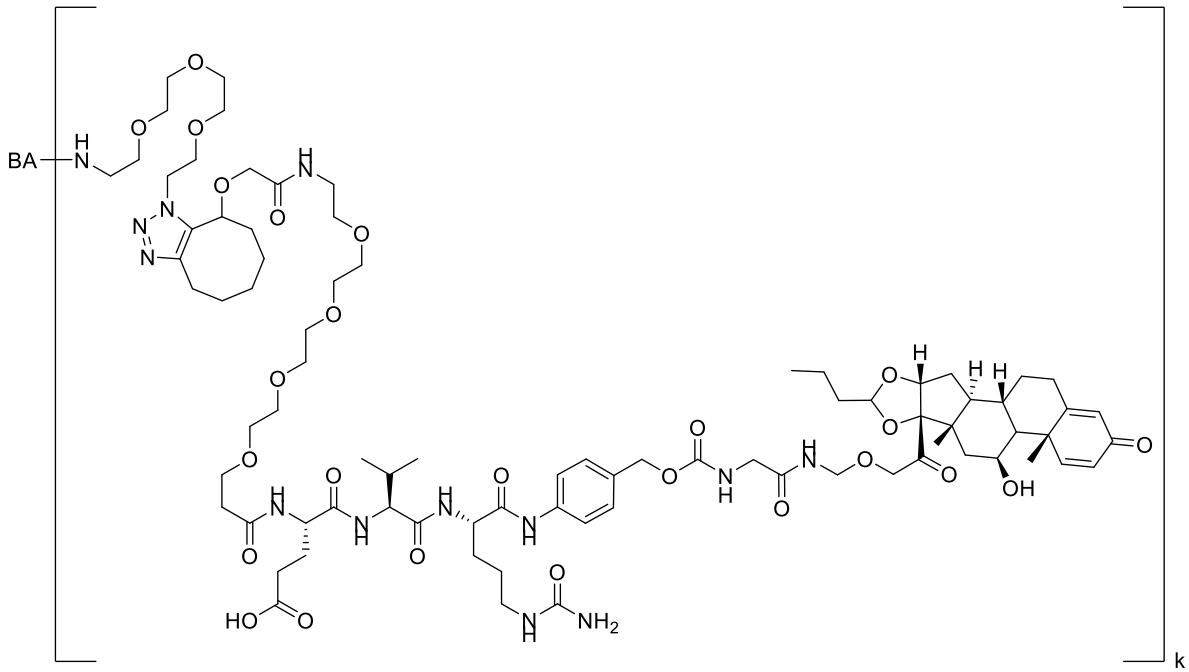




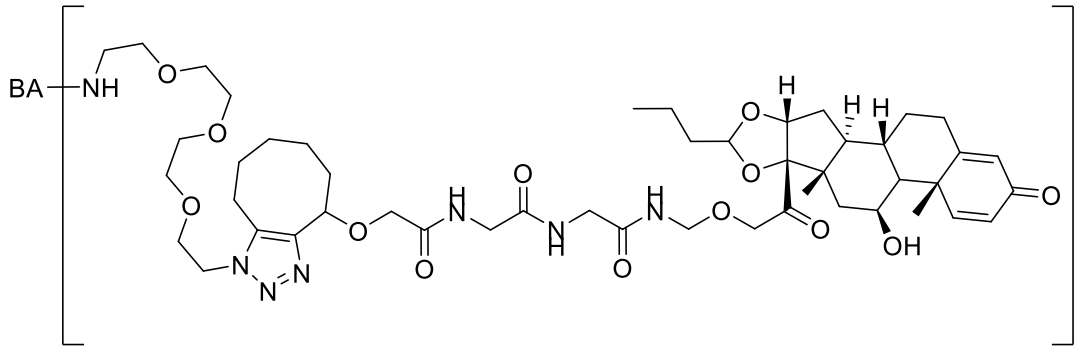
;



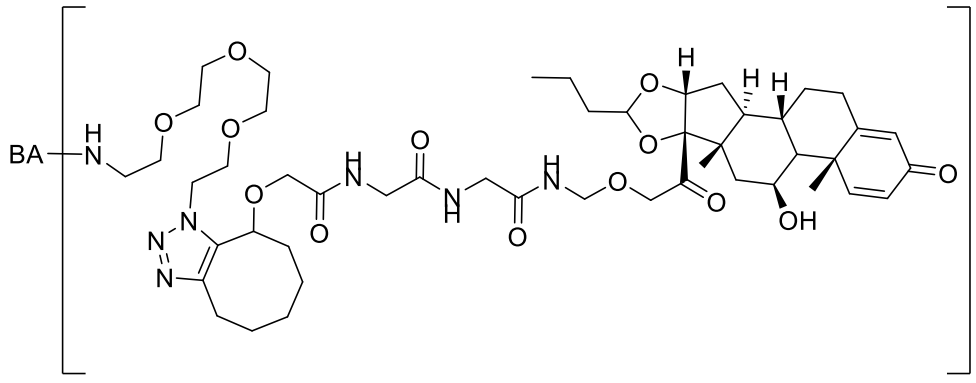
;



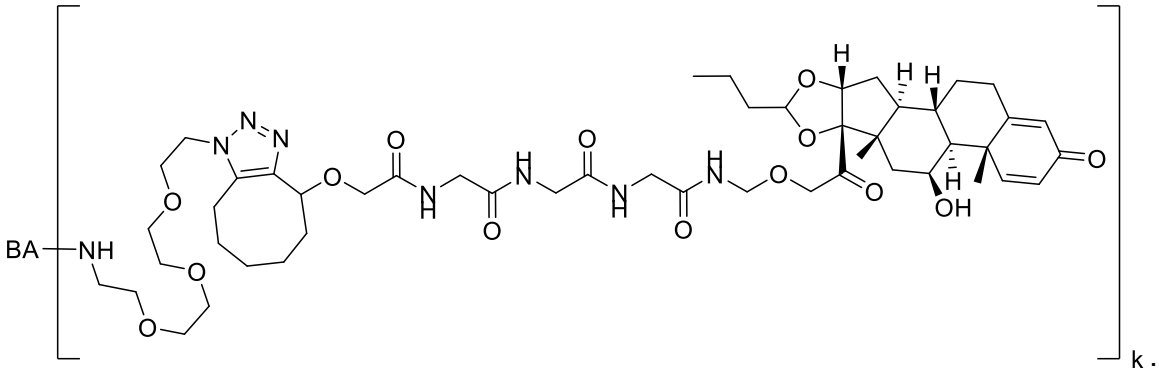
;



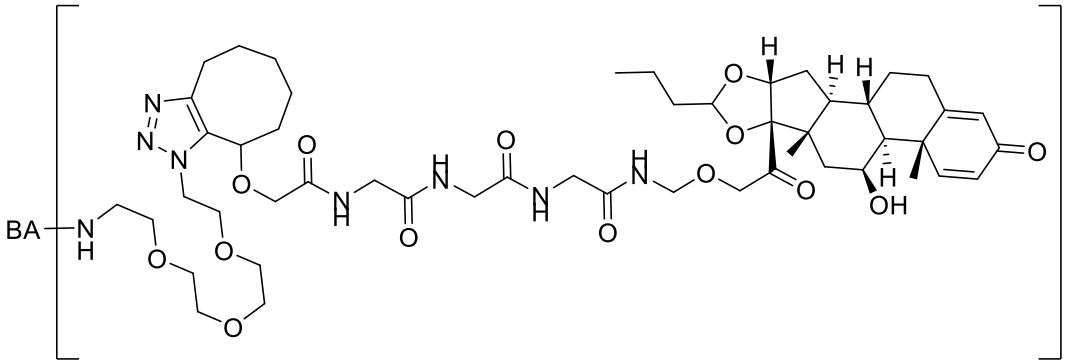
;



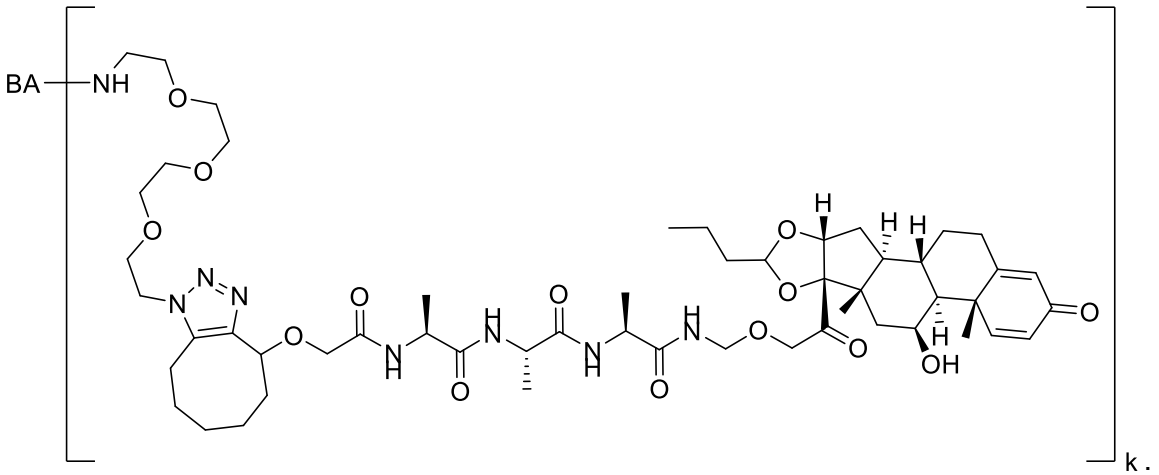
;


BA
NH
O
N
H
OH
k

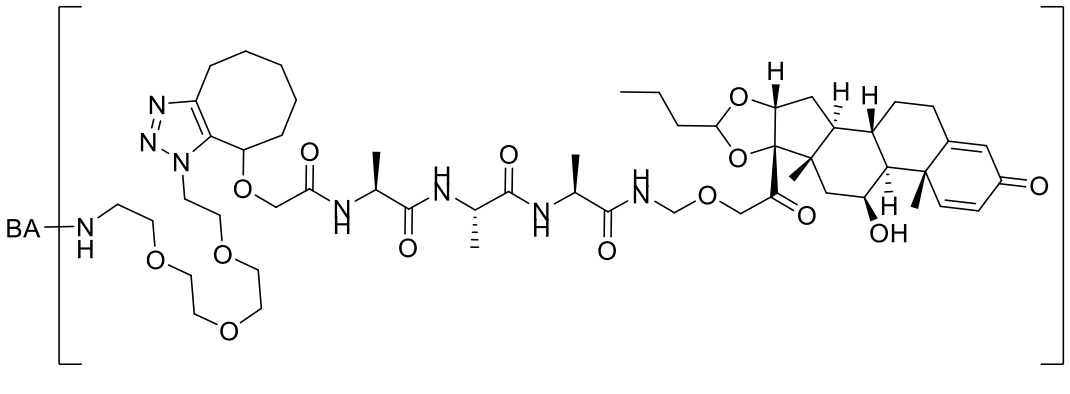
;


BA
N
H
O
N
H
OH
k

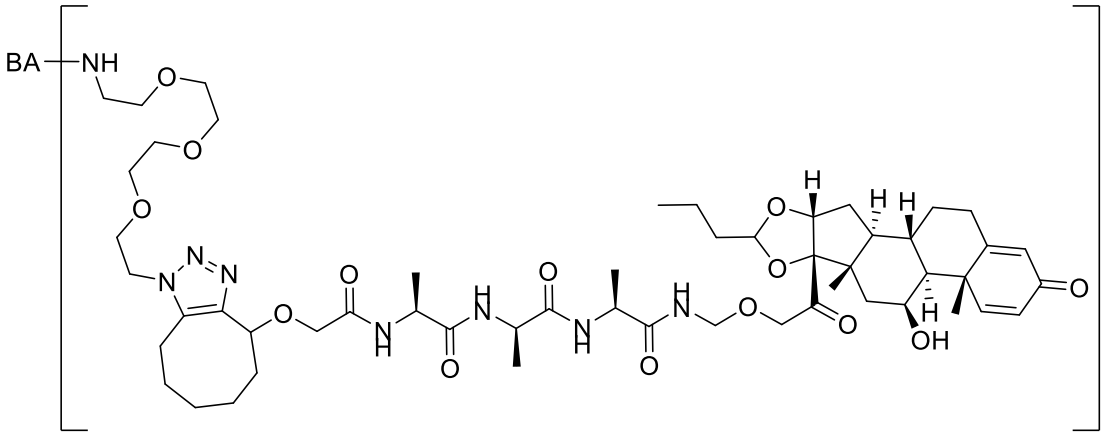
;


BA
NH
O
N
H
OH
k

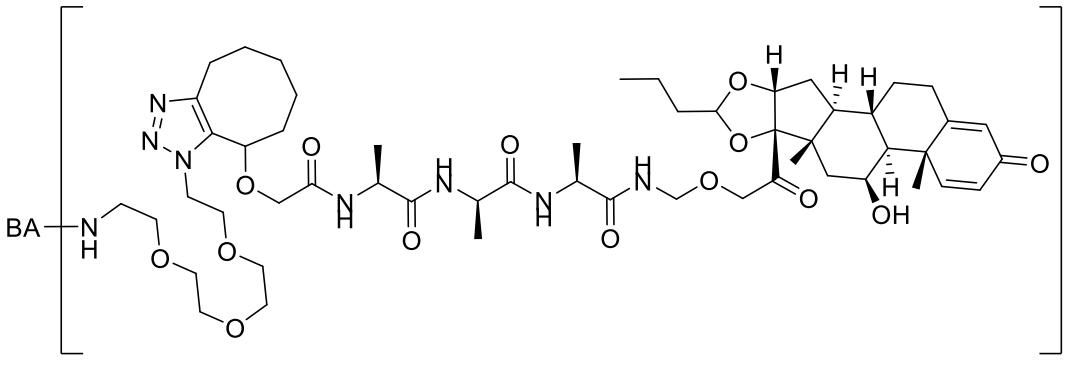
;


BA
NH
N
N
N
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
H
H
H
H
OH
k

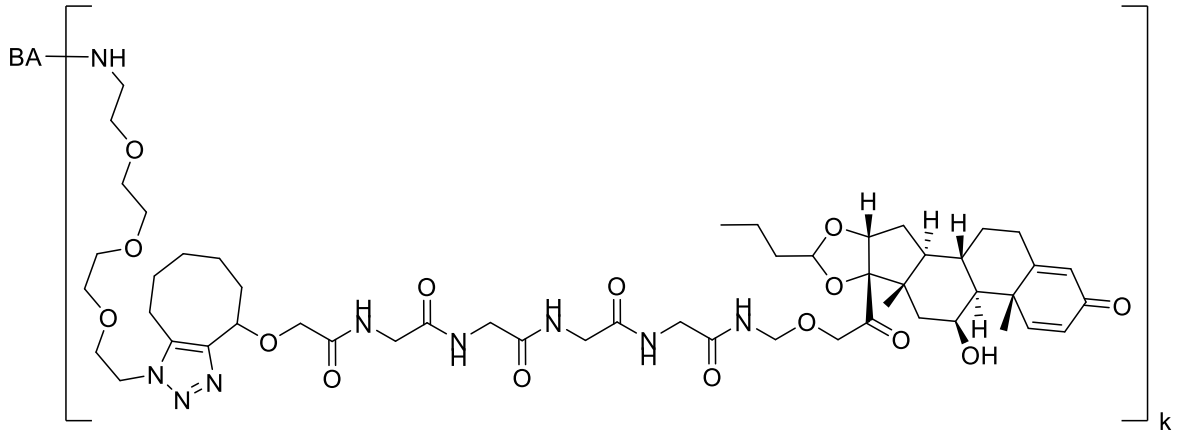
;


BA
NH
N
N
N
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
H
H
H
H
OH
k

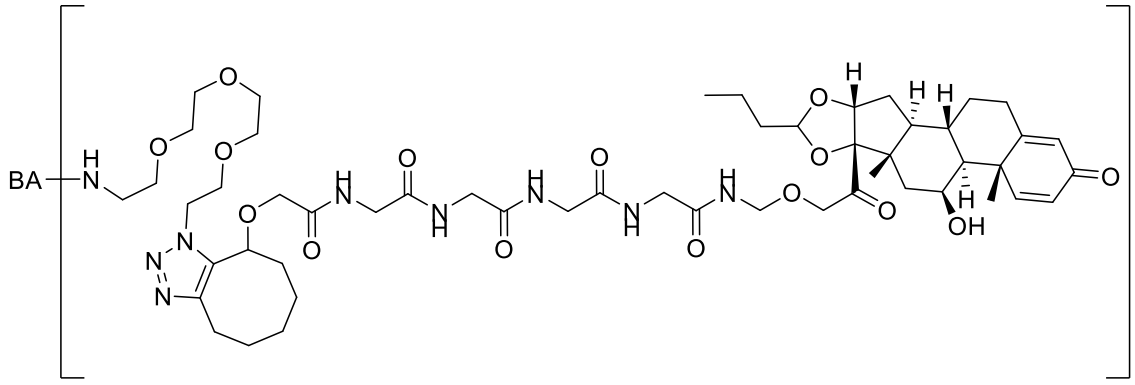
;


BA
NH
N
N
N
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
H
H
H
H
OH
k

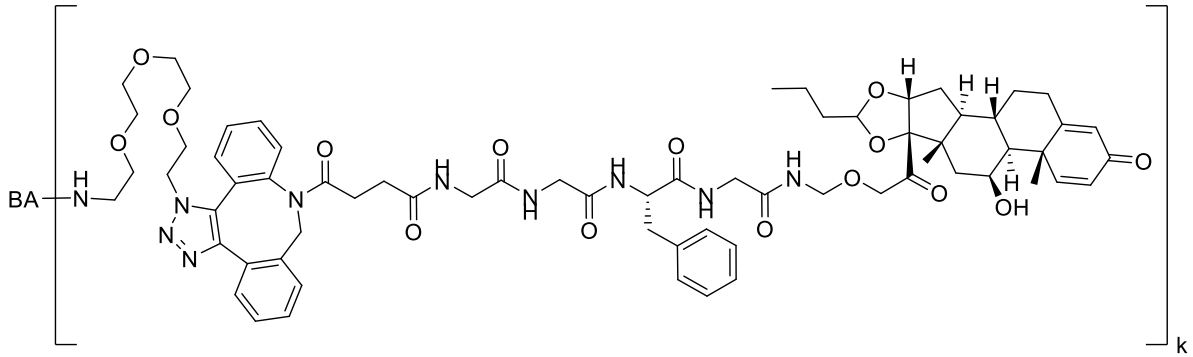
;



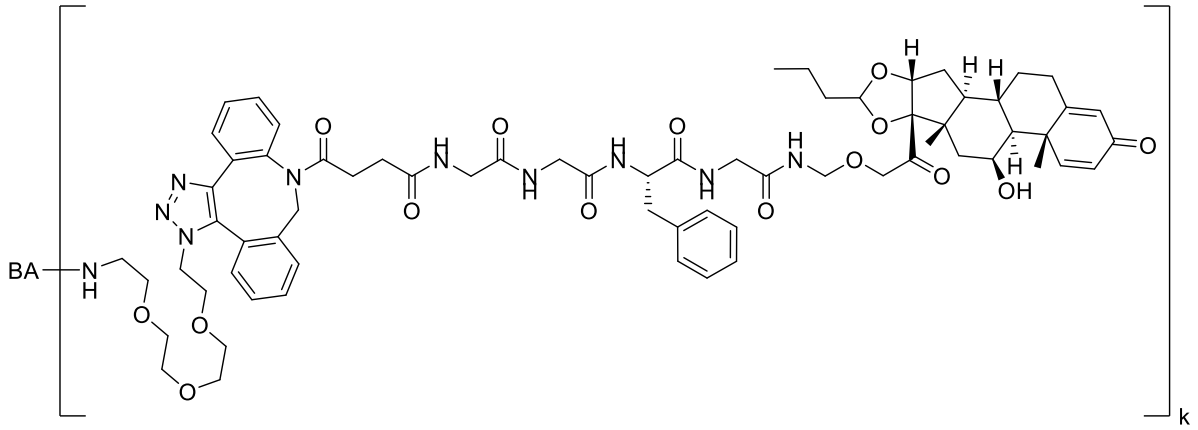
;



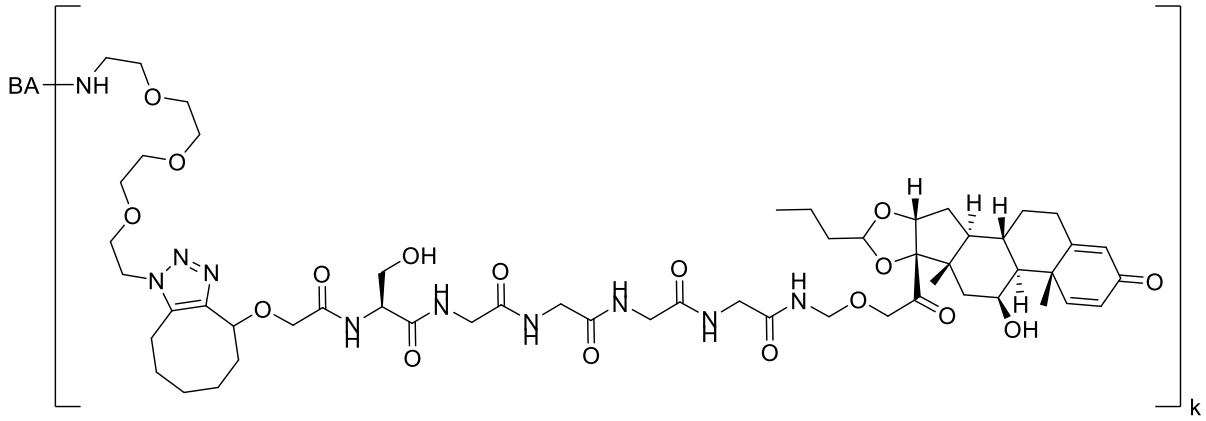
;



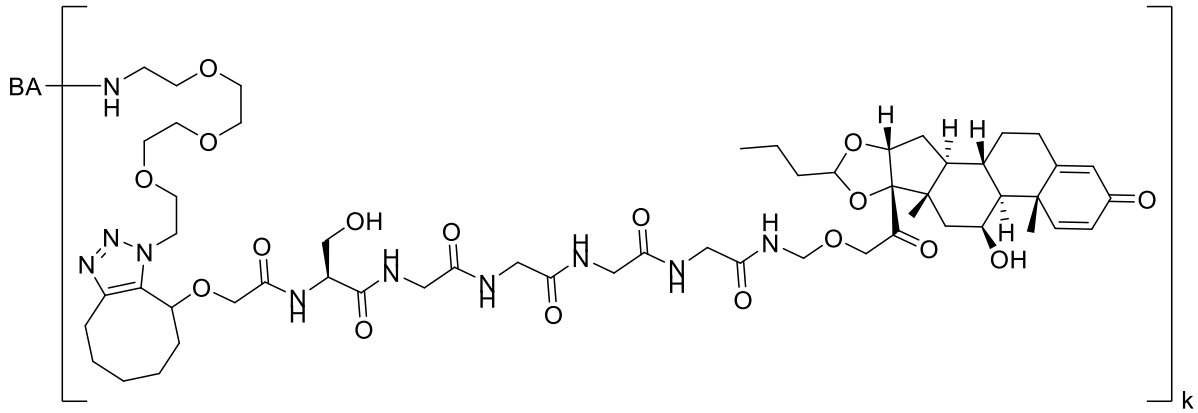
;



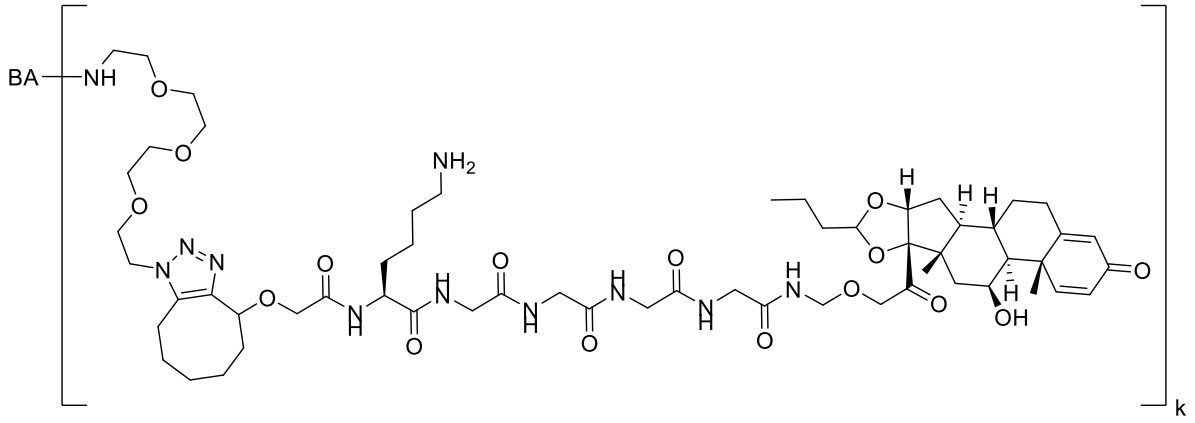
;



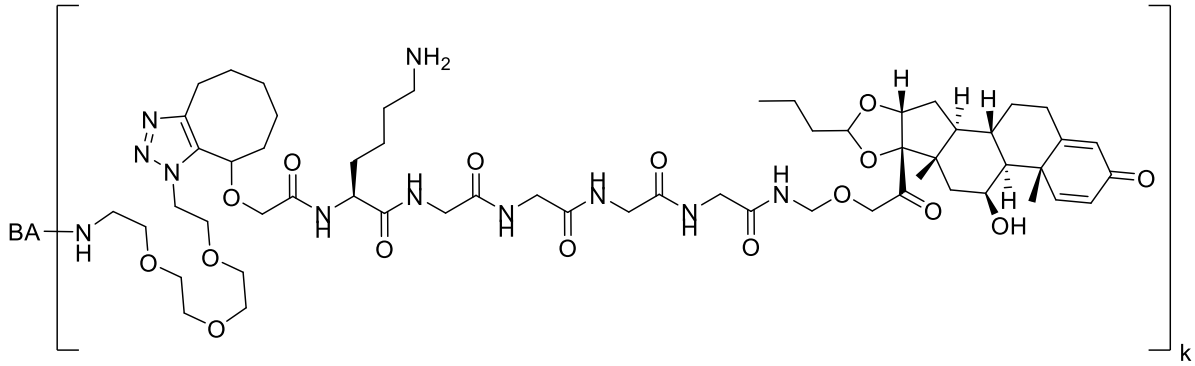
;



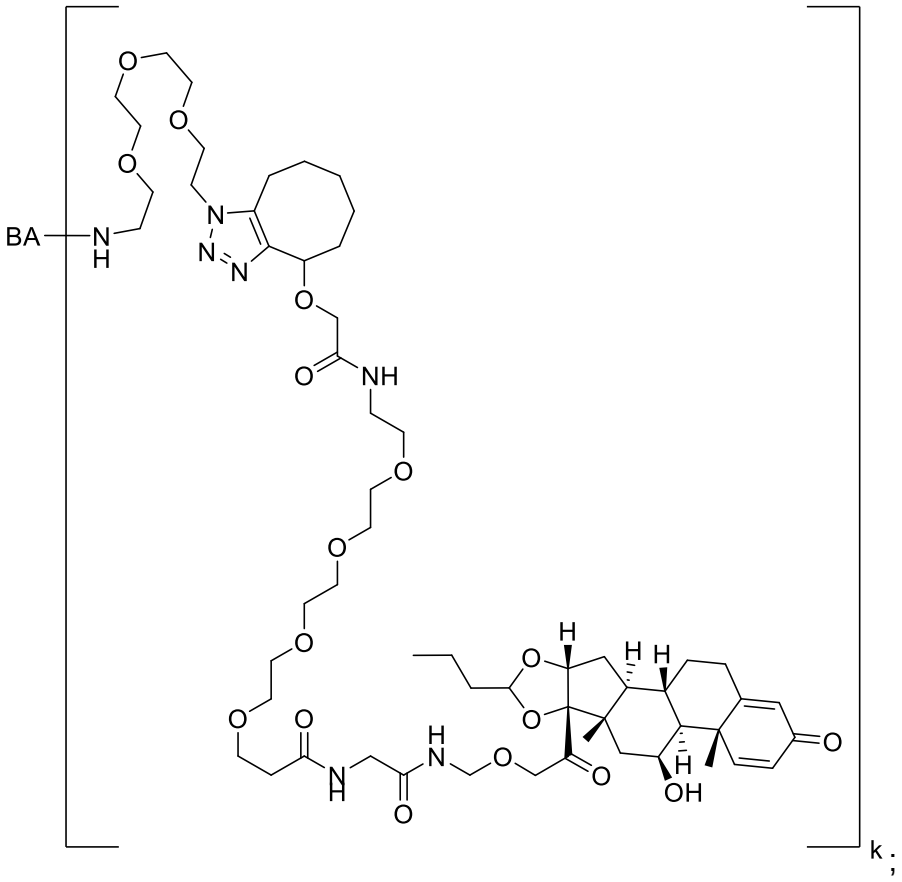
;

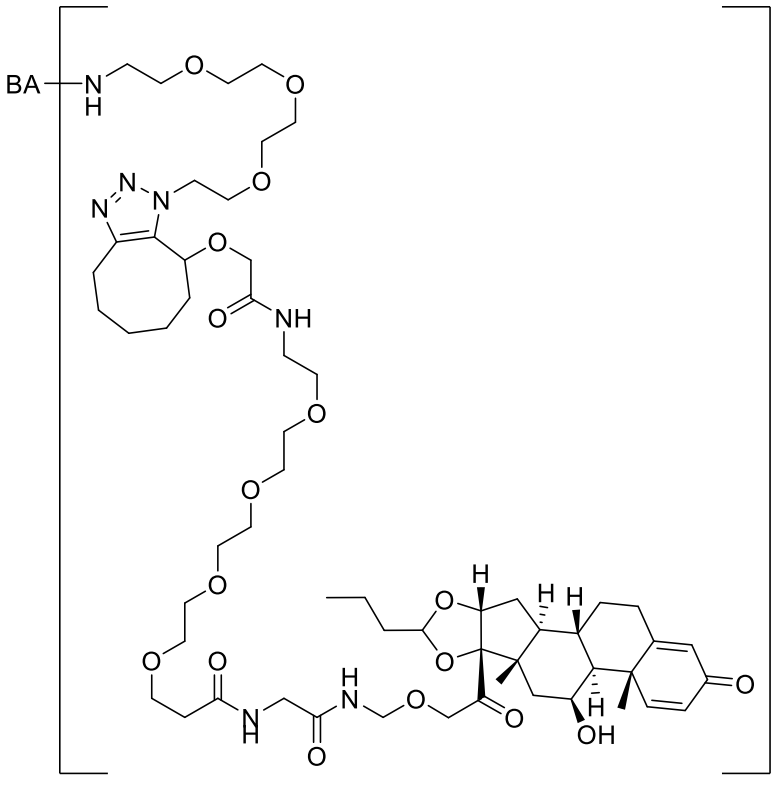

BA
NH
O
O
O
N
N
N
NH2
O
H
H
H
O
O
O
H
N
O
O
O
H
N
O
O
H
N
O
O
H
N
O
O
H
N
O
O
OH
k

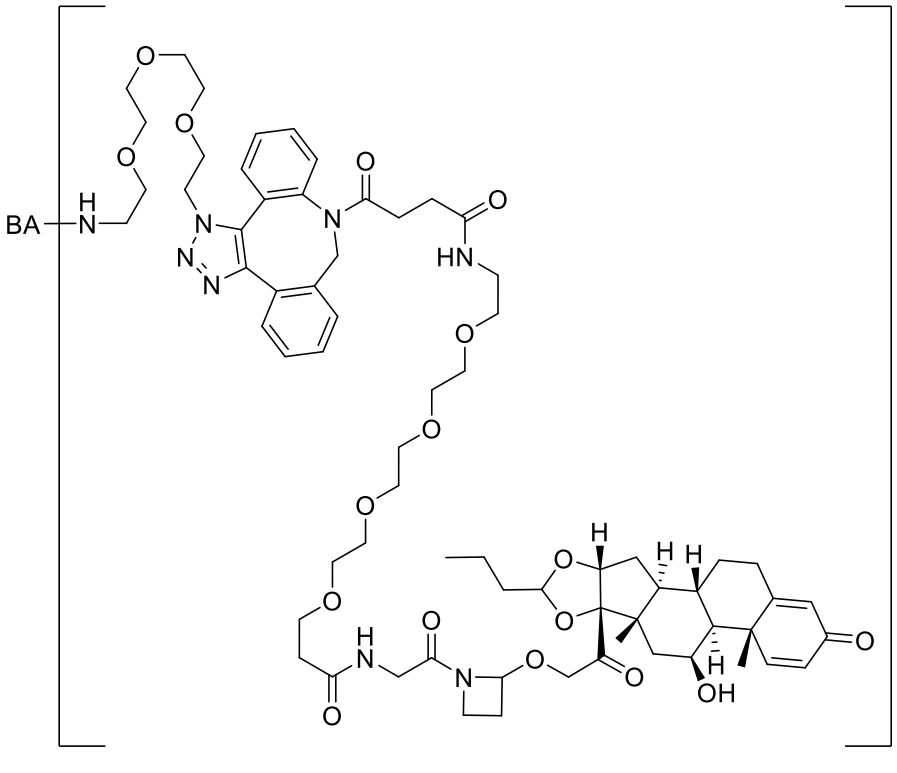
;

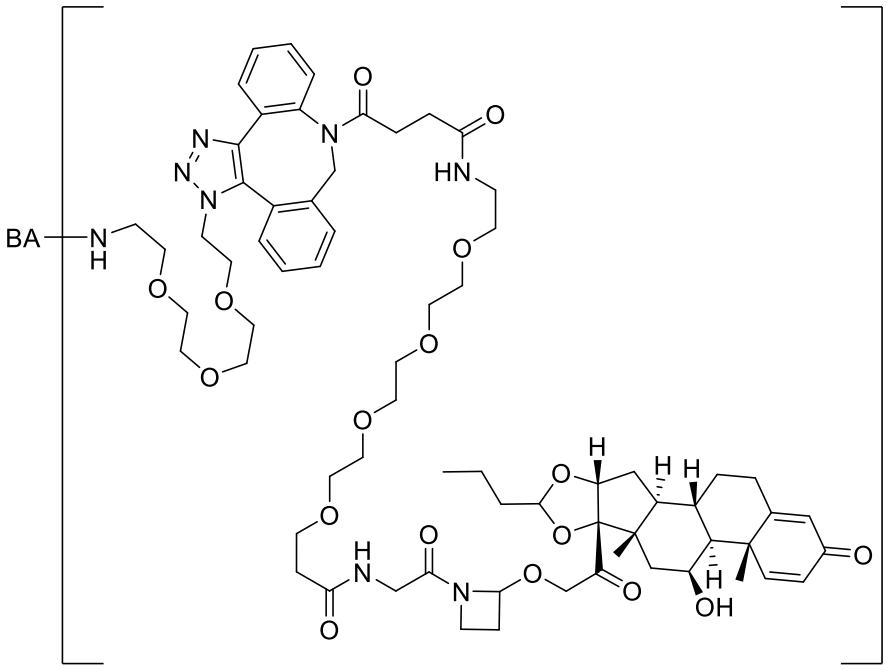

BA
N
H
O
O
O
N
N
N
NH2
O
H
H
H
O
O
O
H
N
O
O
O
H
N
O
O
H
N
O
O
H
N
O
O
OH
k

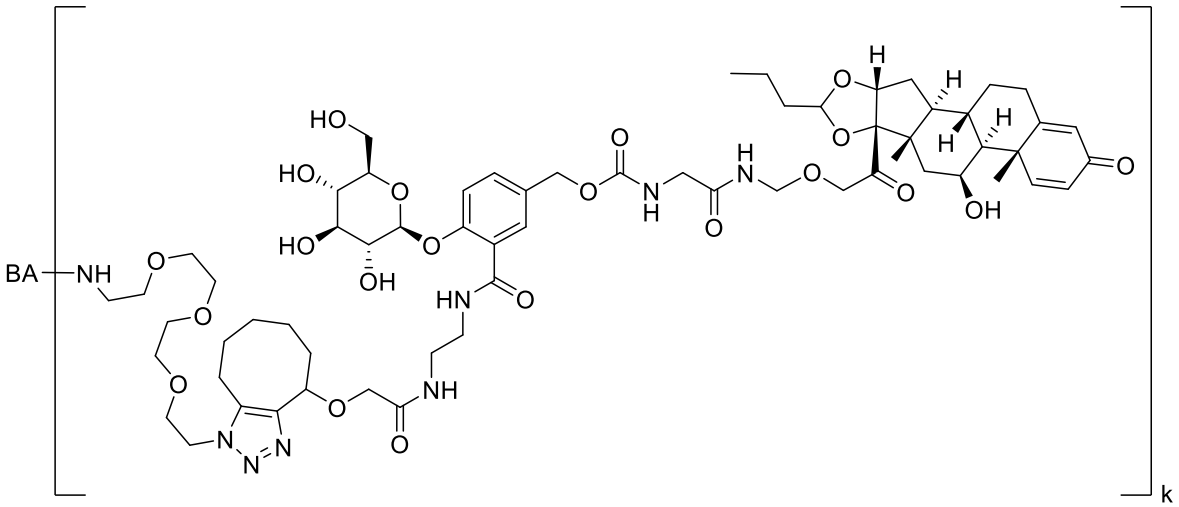
;


BA
N
H
O
O
O
O
N
N
N
O
O
NH
O
O
O
O
O
O
O
N
H
O
H
N
O
O
H
H
H
O
O
O
O
H
OH
k

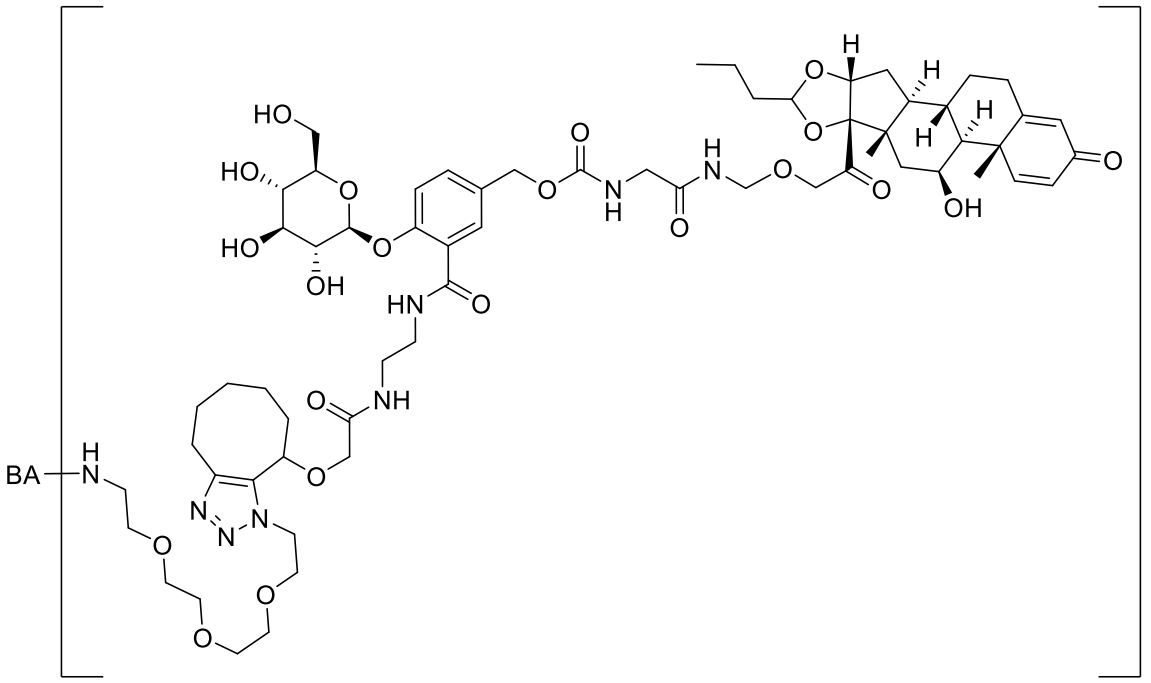

BA
N
H
O
O
O
N
N
N
O
O
NH
O
O
O
O
O
O
O
N
H
O
O
O
H
H
H
O
O
O
H
OH
k


BA
H
N
O
O
O
O
N
N
N
O
N
O
HN
O
O
O
O
O
O
H
N
O
O
N
O
O
H
H
H
O
O
O
H
OH
k

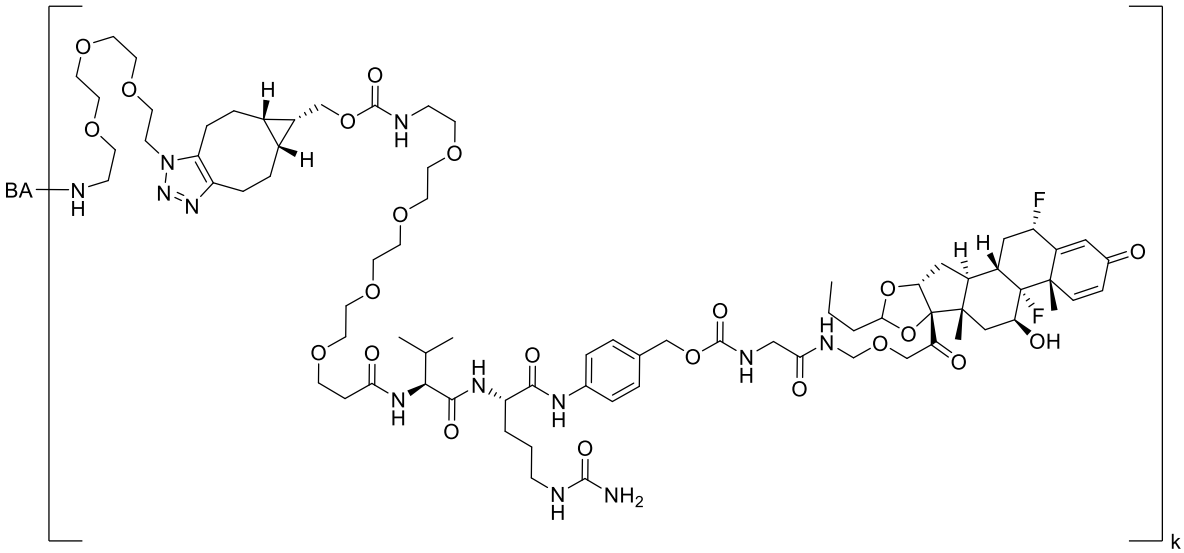




;

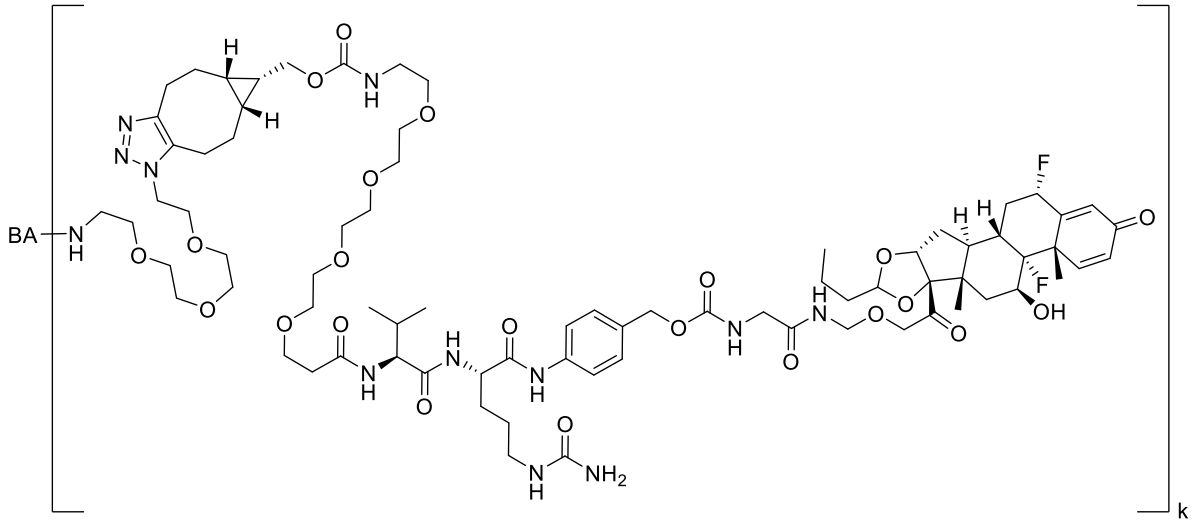


k ;

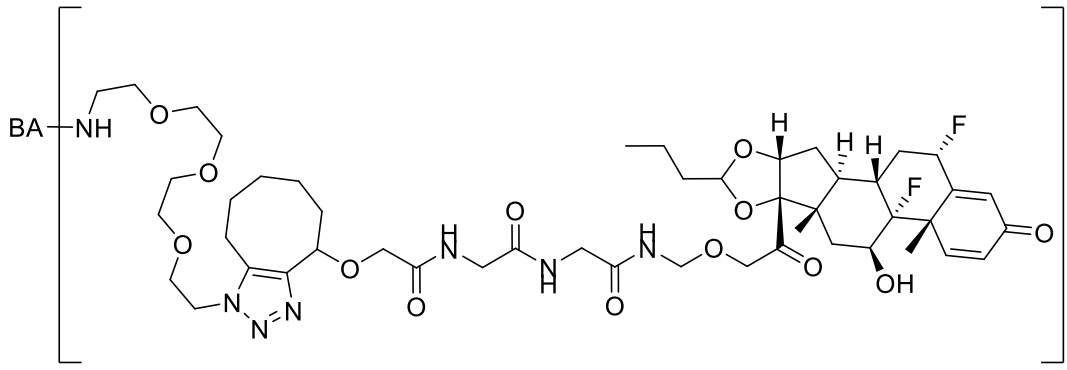


k

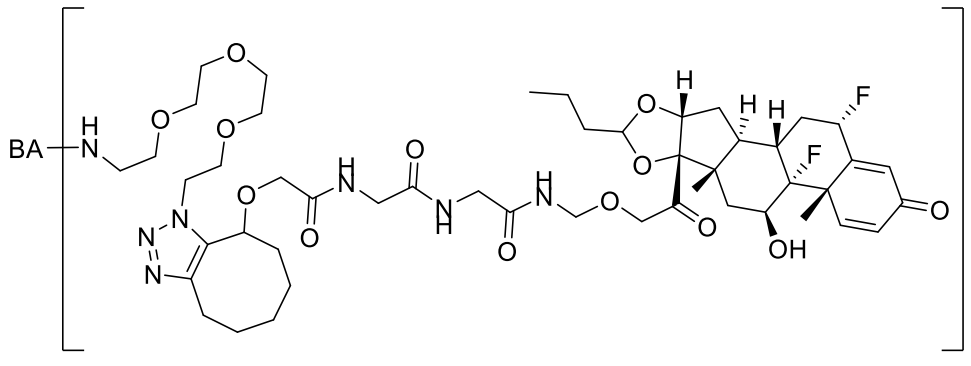
;



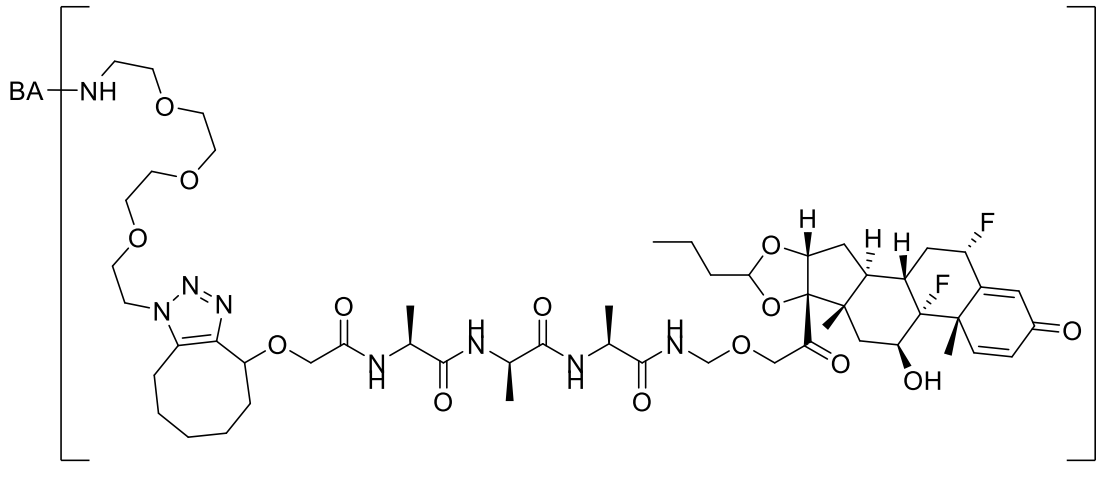
;

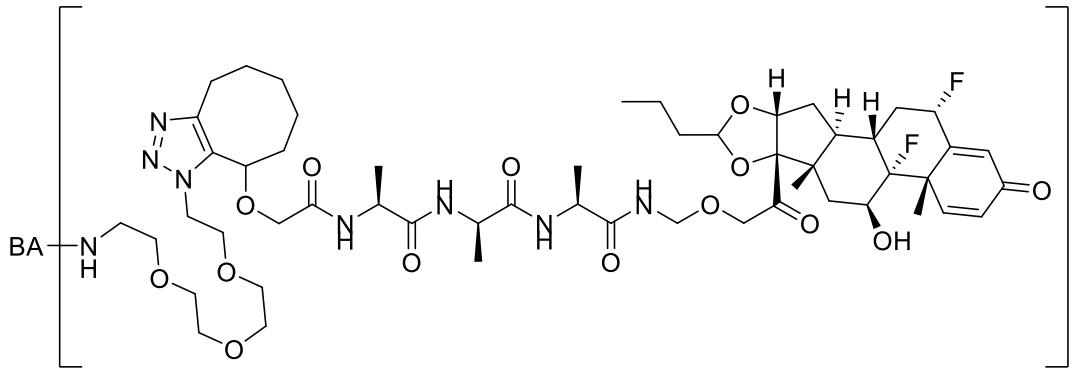


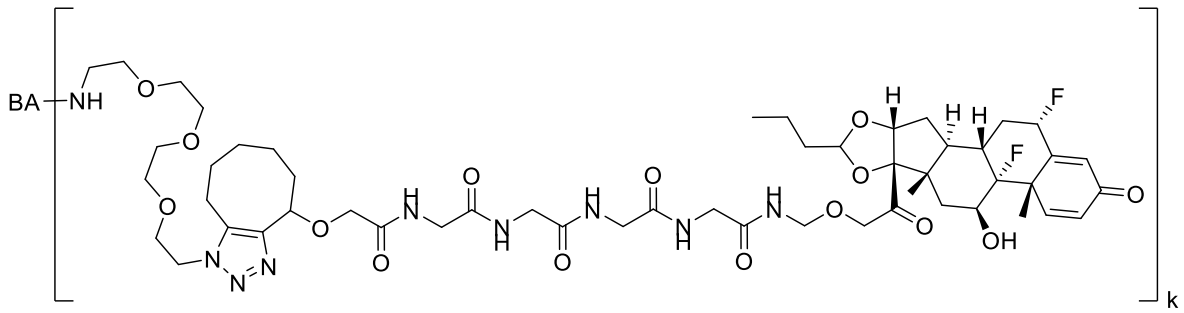
;



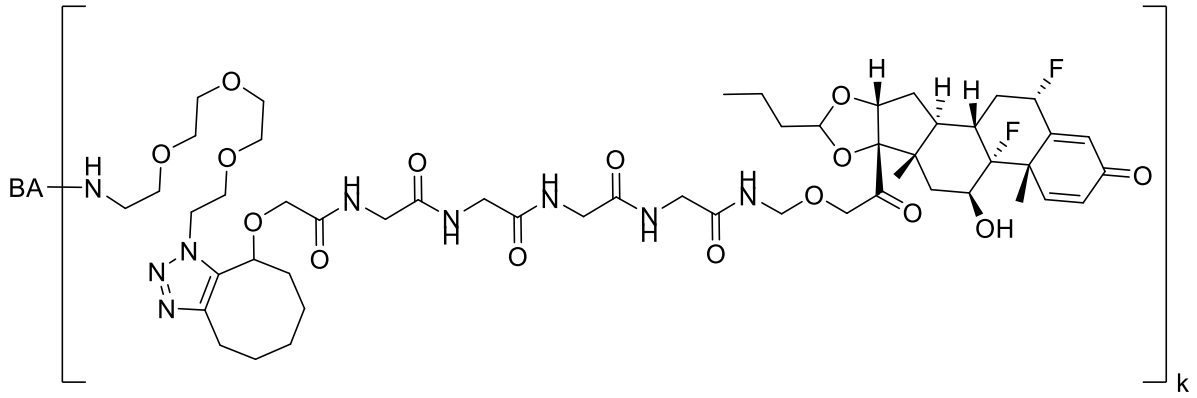
.



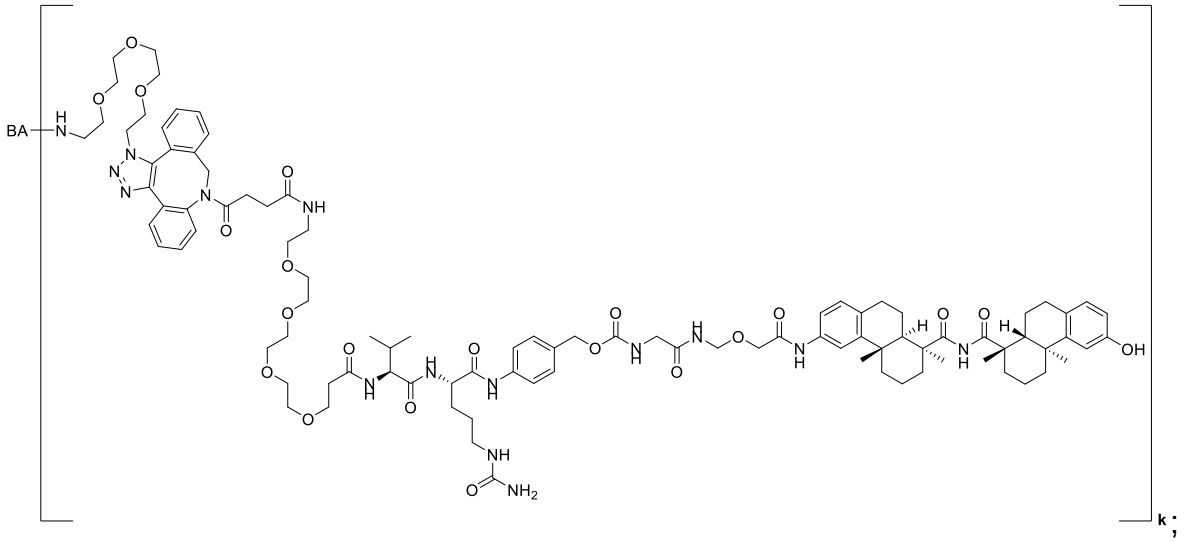




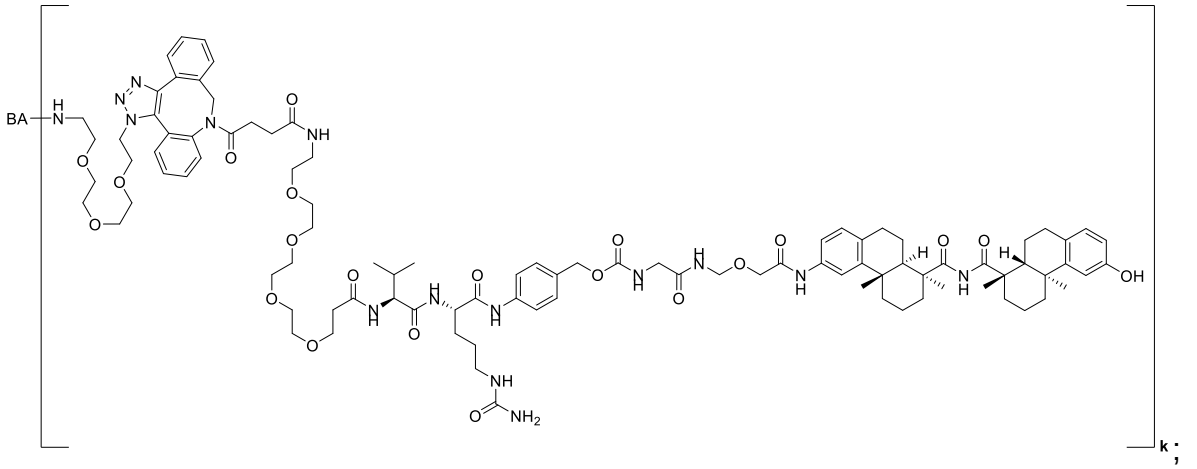
;



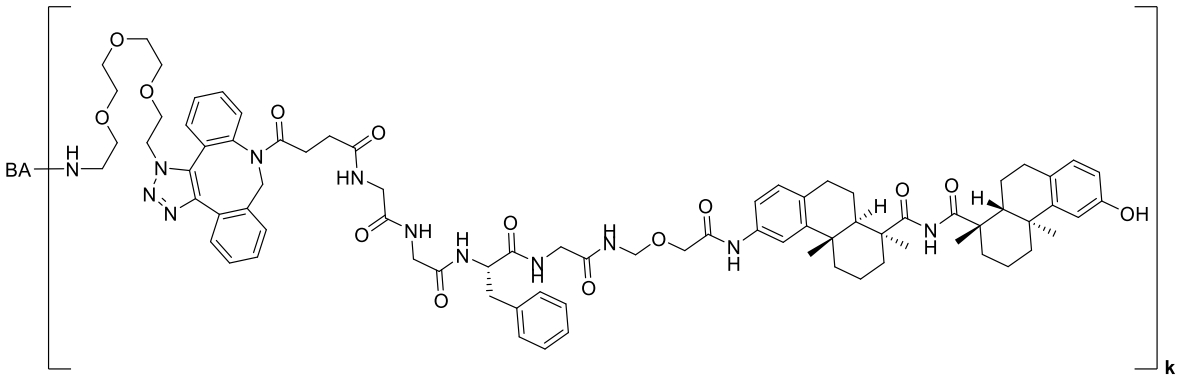
;



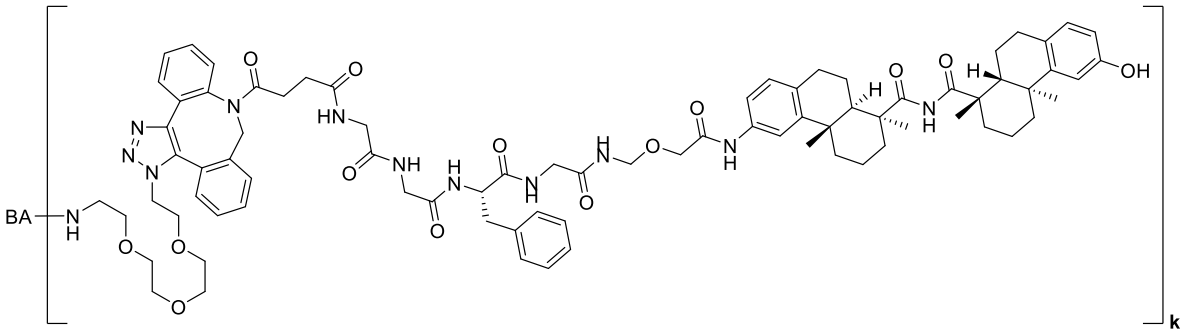
;



;



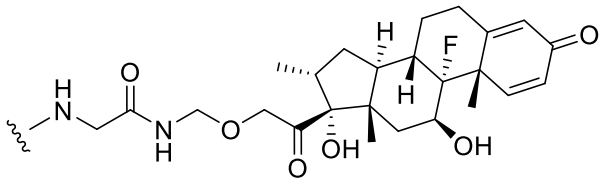
; y



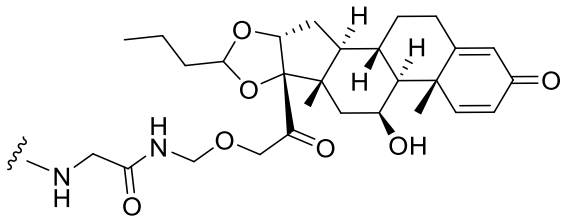
en donde **k** es 1, 2, 3 o 4. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal (o hemiaminal, o *N*-acil-*N,O*-acetal, en donde cada nombre para este grupo funcional se usa indistintamente a lo largo de esta invención) no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*S*)- en exceso de (*R*)-

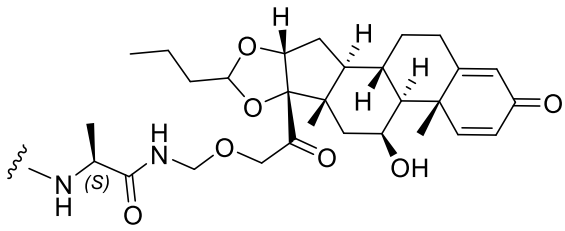
. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, p es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

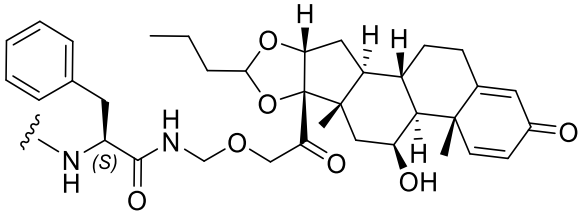
[00286] En determinadas modalidades, las fórmulas III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb y/o V es un conjugado anticuerpo-fármaco que incluye un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se conjuga con un compuesto de la Fórmula I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb y/o IIbbb. En otra modalidad de las fórmulas III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb y/o V, el conjugado anticuerpo-fármaco se selecciona del grupo que consiste en

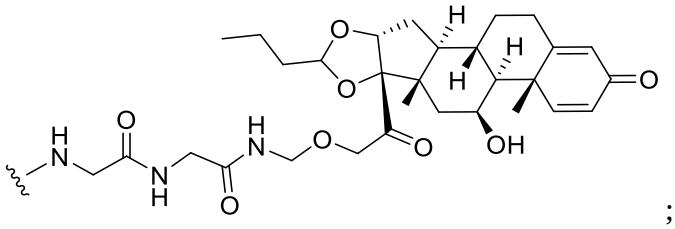


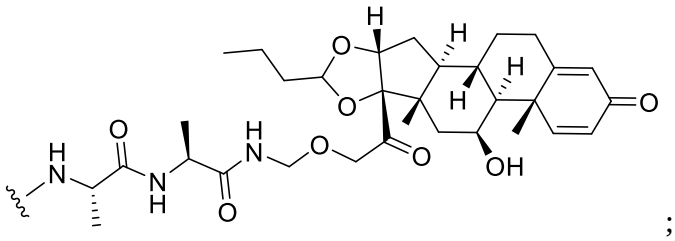
;

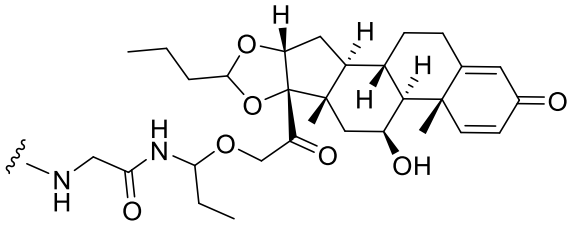

;

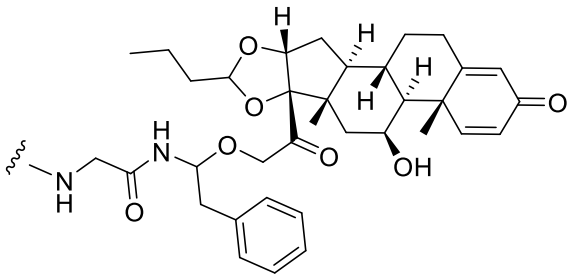

;

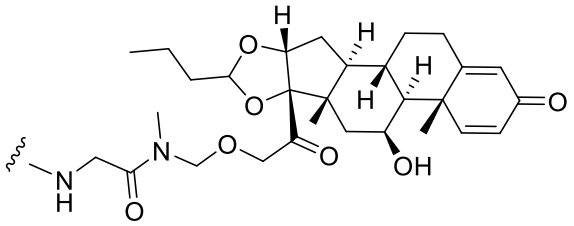

;

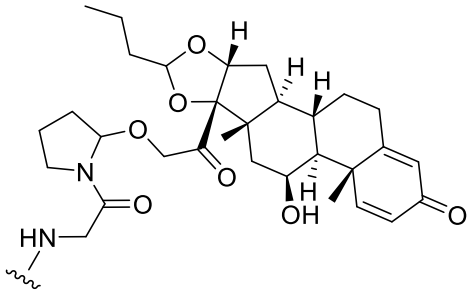

;

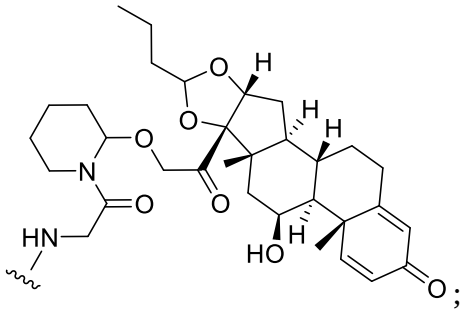

;

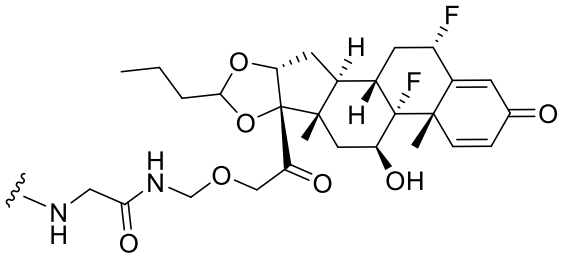

;

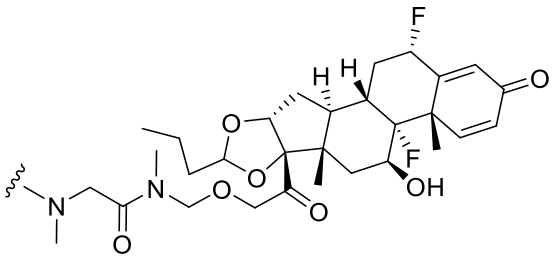

;

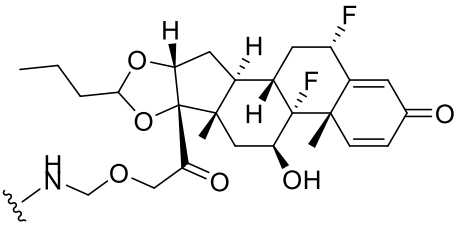

;

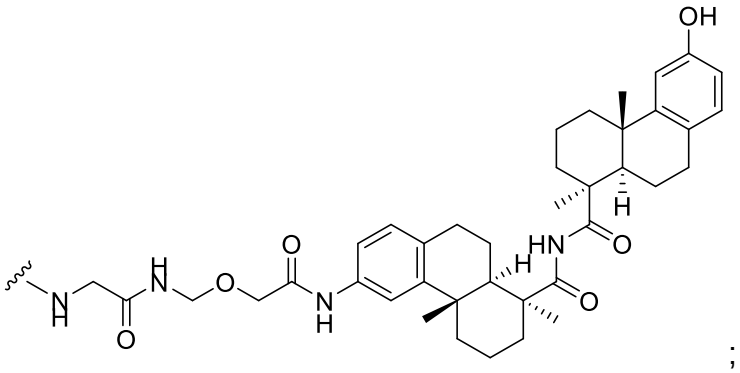

;

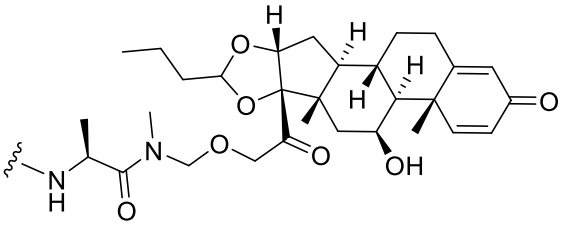

;

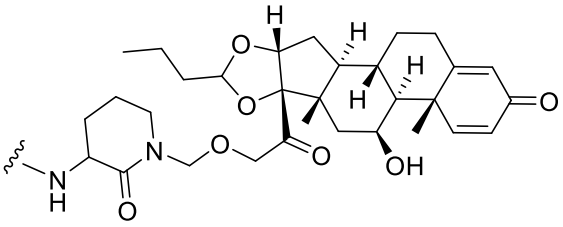

;

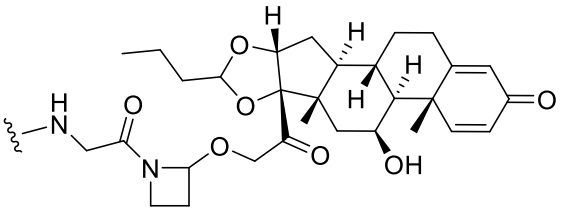

;

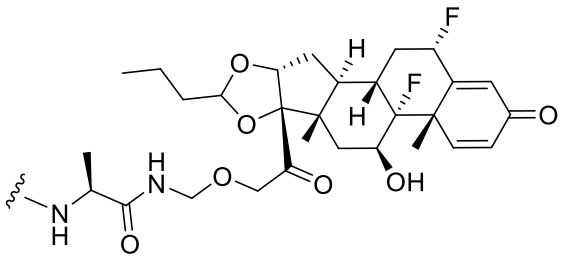



;

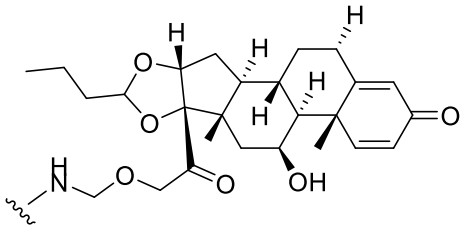

;


;

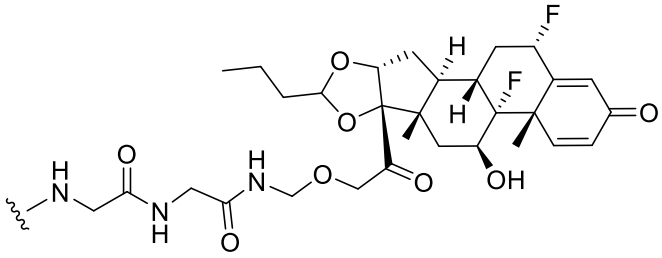

;



;



y



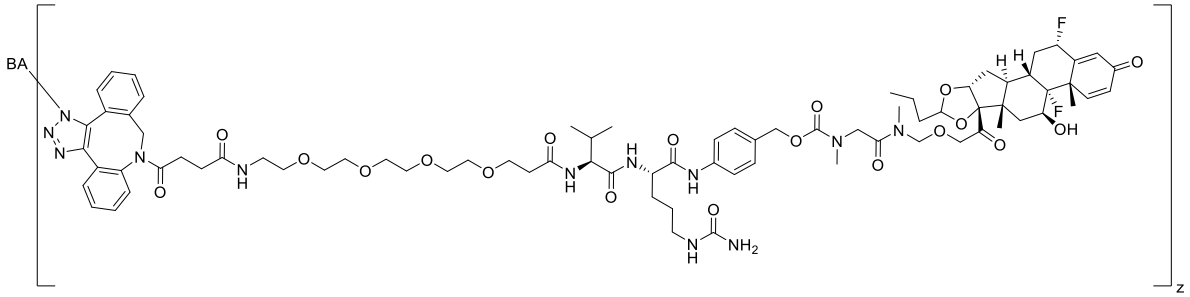
. En ciertas modalidades dentro de este párrafo, se contemplan todos los diastereómeros. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal (o hemiaminal, o *N*-acil-*N*,*O*-acetal, en donde cada nombre para este grupo funcional se usa indistintamente a lo largo de esta invención) no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el éter hemiaminal es (*S*)- en exceso de (*R*)-

. Por ejemplo, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal no está definida o es racémica. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*R*)- en exceso de (*S*)-. A modo de ejemplo adicional, en una modalidad, la estereoquímica en el acetal es (*S*)- en exceso de (*R*)-.

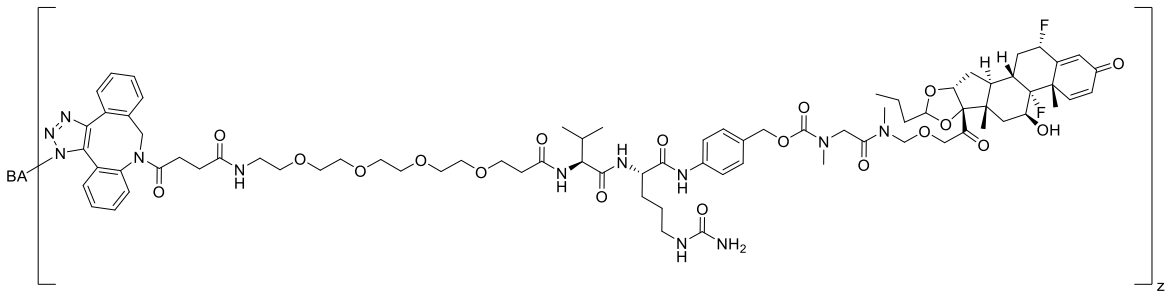
[00287] En una modalidad de la Fórmula III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb o IIIbbb, **BA** es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. En otra modalidad de la Fórmula III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb o IIIbbb, **BA** es un anticuerpo modificado con transglutaminasa o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende al menos un residuo de glutamina usado para la conjugación. En otra modalidad de la Fórmula III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb o IIIbbb, **BA** es un anticuerpo modificado con transglutaminasa o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende al menos dos residuos de glutamina usados para la conjugación. En otra modalidad de la Fórmula III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb o IIIbbb, **BA** es un anticuerpo modificado con transglutaminasa o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende al menos cuatro residuos de glutamina usados para la conjugación.

En otra modalidad de la Fórmula III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb o IIIbbb, **BA** es un anticuerpo modificado con transglutaminasa o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la conjugación es en dos residuos Q295; y **k** es 2. En otra modalidad de la Fórmula III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb o IIIbbb, **BA** es un anticuerpo modificado con transglutaminasa o un fragmento de unión a antígeno del mismo en donde la conjugación es en dos residuos Q295 y dos residuos N297Q; y **k** es 4.

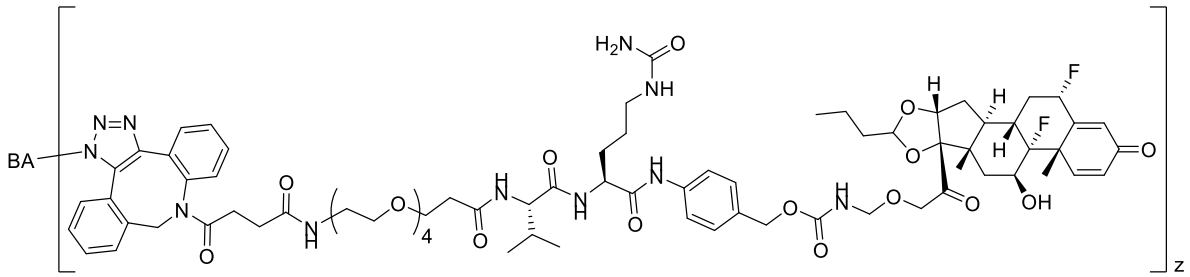
[00288] En determinadas modalidades, se contemplan otros conjugados de anticuerpo-fármaco. Ejemplos de conjugados anticuerpo-fármaco contemplados incluyen, sin limitación,



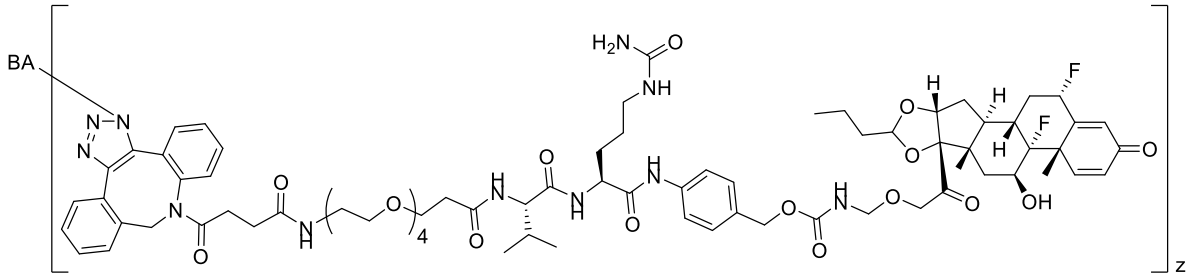
y



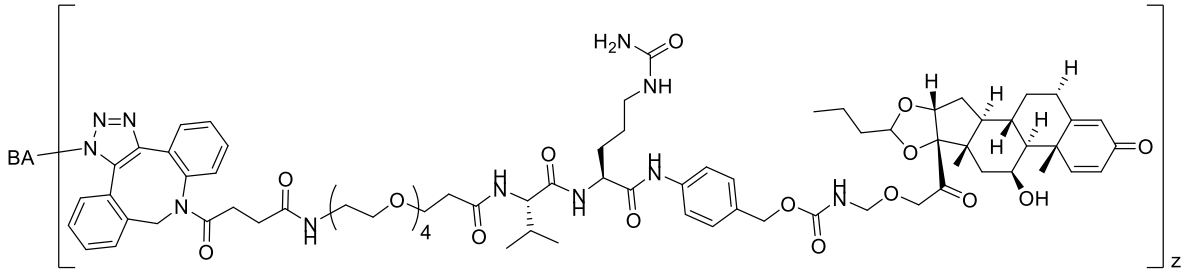
o una mezcla de los mismos;

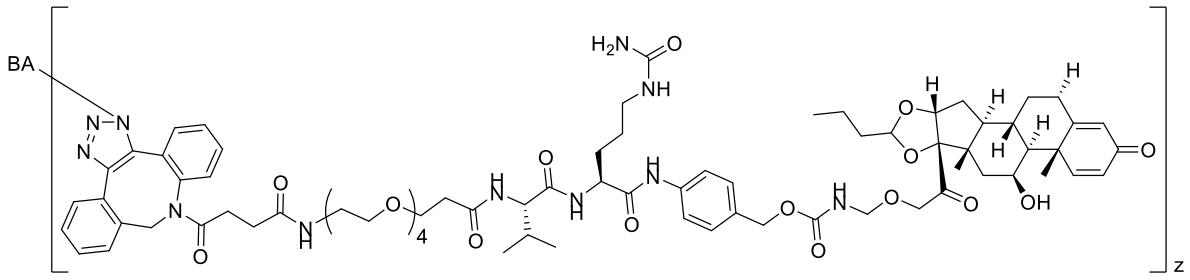


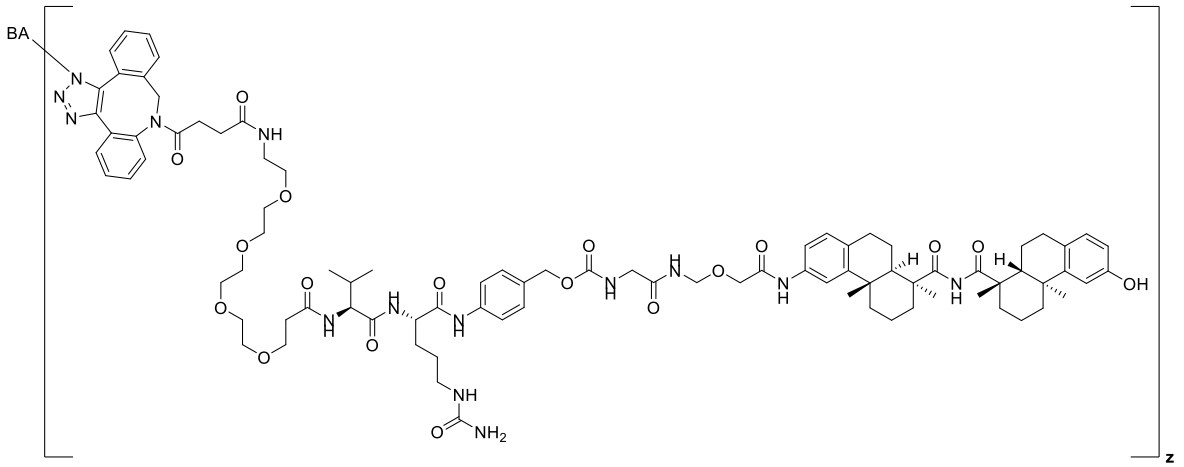
y

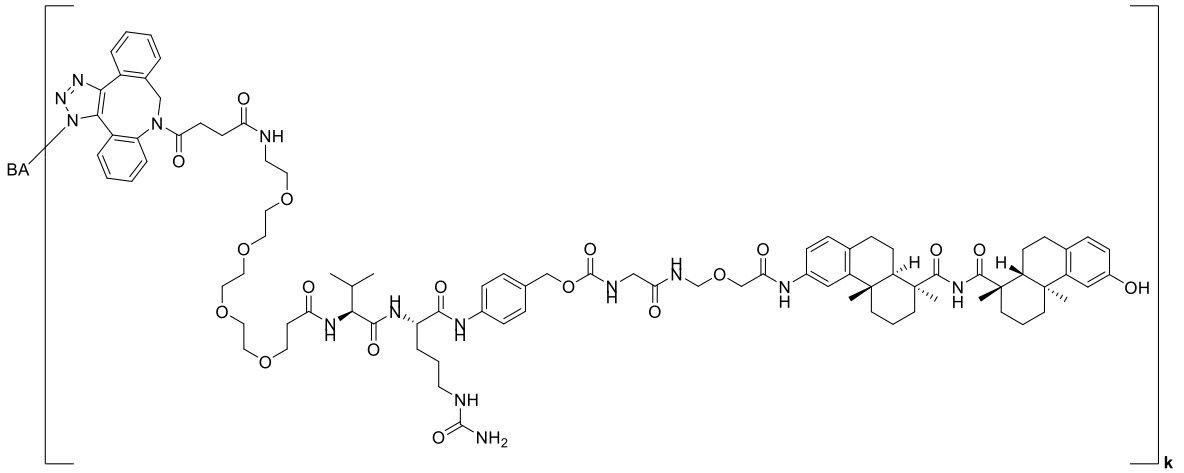


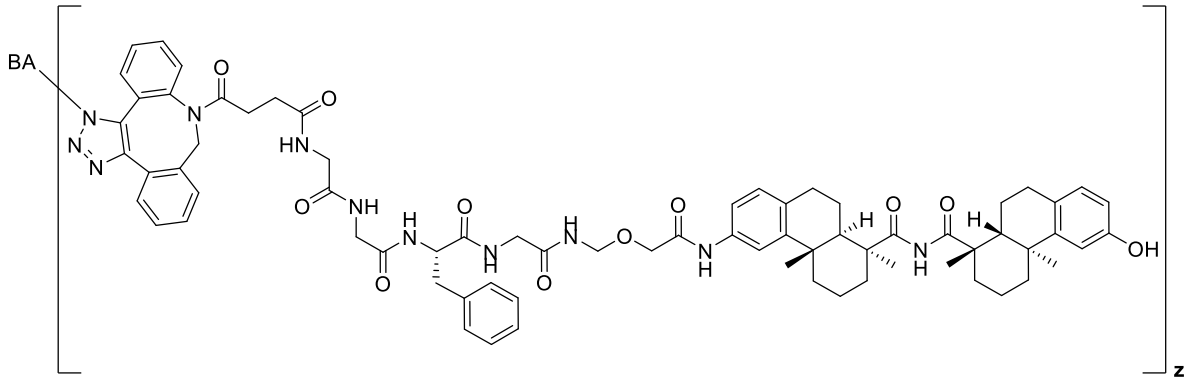
o una mezcla de los mismos;



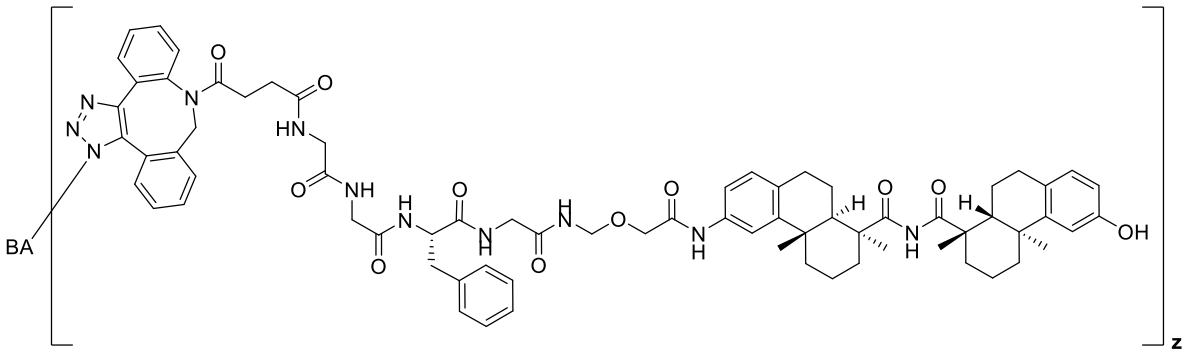








y

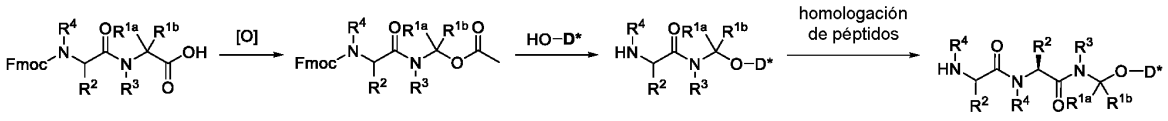


o una mezcla de los mismos. En cualquiera de las modalidades de este párrafo, **z** o **k** es 1, 2, 3 o 4.

Métodos de preparación de compuestos, profármacos o cargas útiles y enlazador-cargas útiles

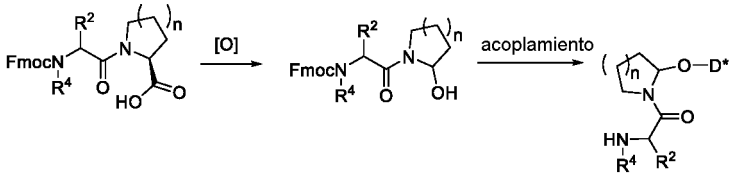
[00289] Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar, aislar u obtener mediante cualquier método evidente para los expertos en la técnica. Los métodos de preparación ejemplares se describen en detalle en los Ejemplos siguientes. En determinadas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar generalmente de acuerdo con los esquemas A-H, J y K. En los siguientes esquemas de preparación ejemplares, **R^{1a}**, **R^{1b}**, **R^2**, **R^3**, **R^4**, **D*** y **n** se describen en el contexto de las Fórmulas descritas en este documento.

Esquema A. Esquema de preparación ejemplar



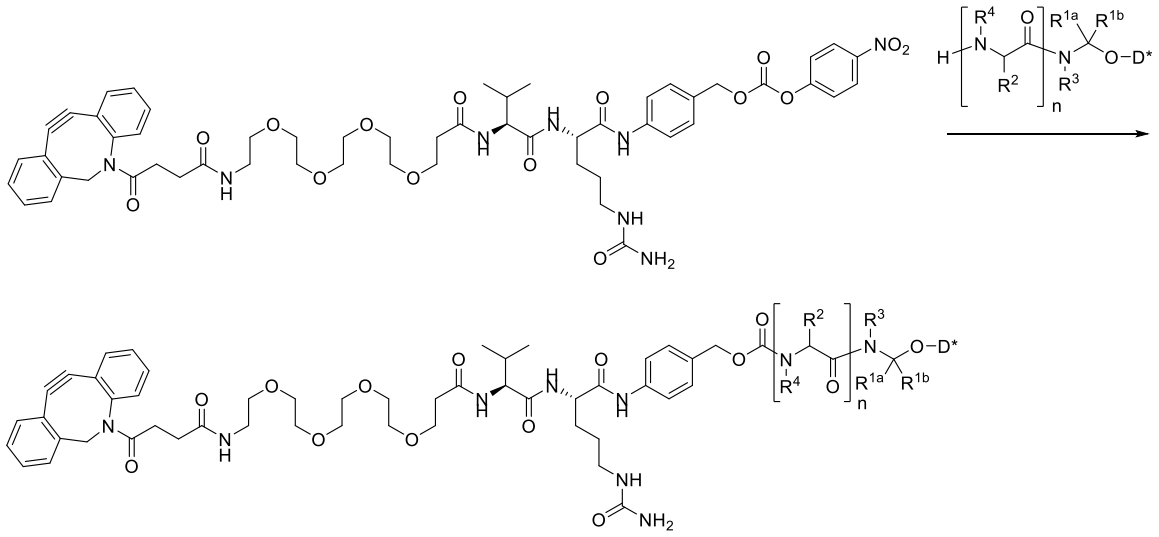
[00290] En el esquema A, los aminoácidos se descarboxilaron oxidativamente y luego se sustituyeron con cargas útiles (HO-**D***). Los derivados de la carga útil se sometieron luego a más homologaciones de péptidos.

Esquema B. Esquema de preparación ejemplar



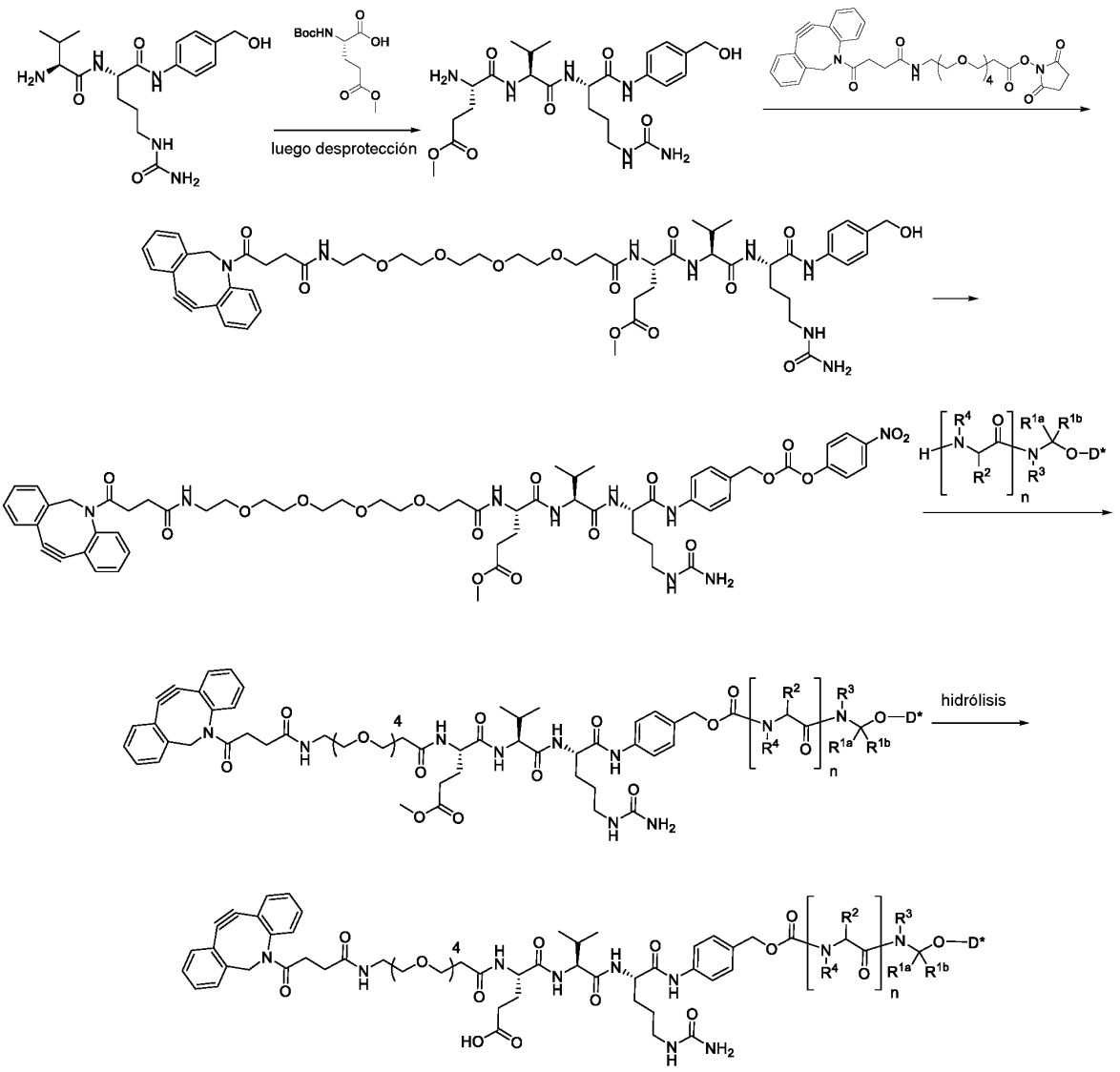
[00291] En el esquema B, los derivados de aminoácidos se sometieron a descarboxilación oxidativa, seguido de acoplamiento con cargas útiles (HO-**D***).

Esquema C. Esquema de preparación ejemplar



[00292] En el Esquema C, las enlazador-cargas útiles se ensamblaron usando carbonatos de *p*-nitrofenilo.

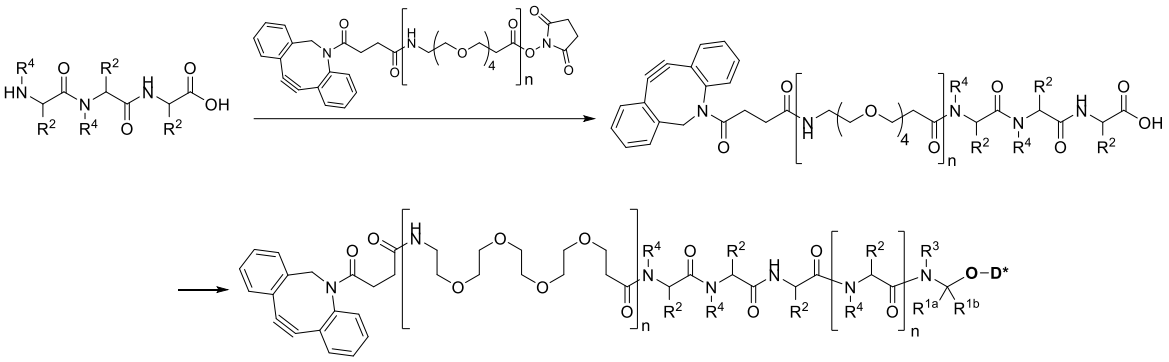
Esquema D. Esquema de preparación ejemplar



[00293] El esquema D también muestra una síntesis alternativa de enlazador-carga útil. Los derivados de dipéptidos se homologaron en condiciones de acoplamiento de péptidos, seguido de desprotección. El acoplamiento de tripéptidos con ésteres de *N*-hidroxisuccinimida proporcionó el alcohol bencílico mostrado. El alcohol bencílico se convirtió en un carbonato de *p*-nitrofenilo que se trató con una carga útil que

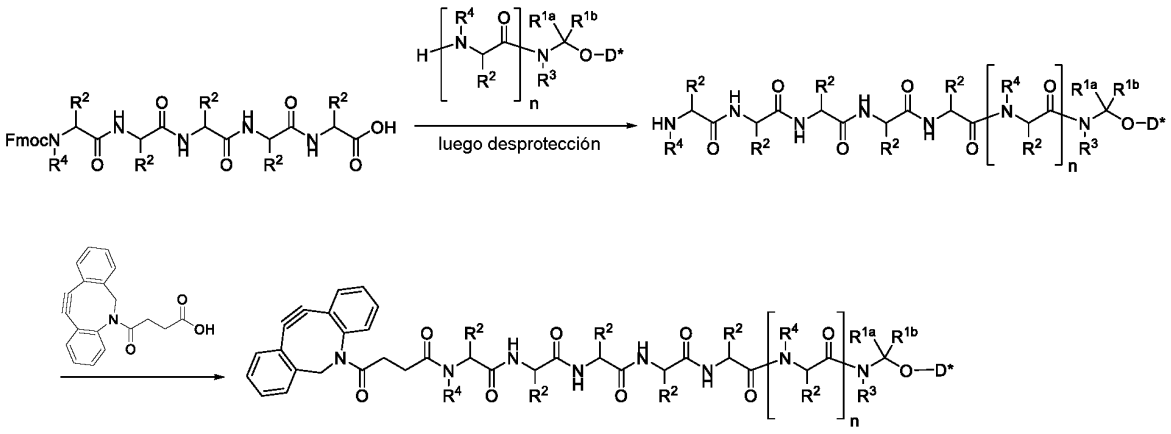
proporcionó el penúltimo enlazador-carga útil. La hidrólisis final proporcionó el enlazador-carga útil que se muestra.

Esquema E. Esquema de preparación ejemplar



[00294] El esquema E muestra aún otra síntesis de enlazador-carga útil. Los derivados de tripéptidos se acoplaron con ésteres de *N*-hidroxisuccinimida y proporcionaron ácidos carboxílicos como el que se muestra. Los ácidos carboxílicos se activaron y acoplaron con cargas útiles.

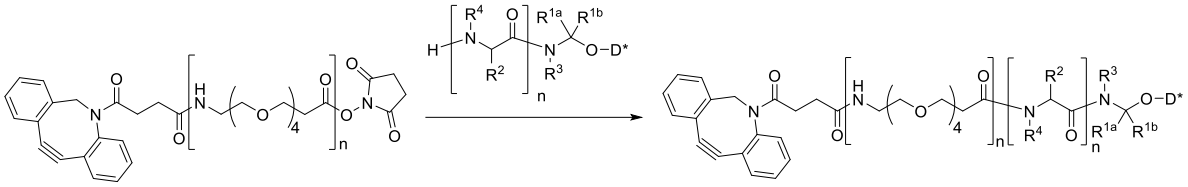
Esquema F. Esquema de preparación ejemplar



[00295] Se sintetizaron otras enlazador-cargas útiles de

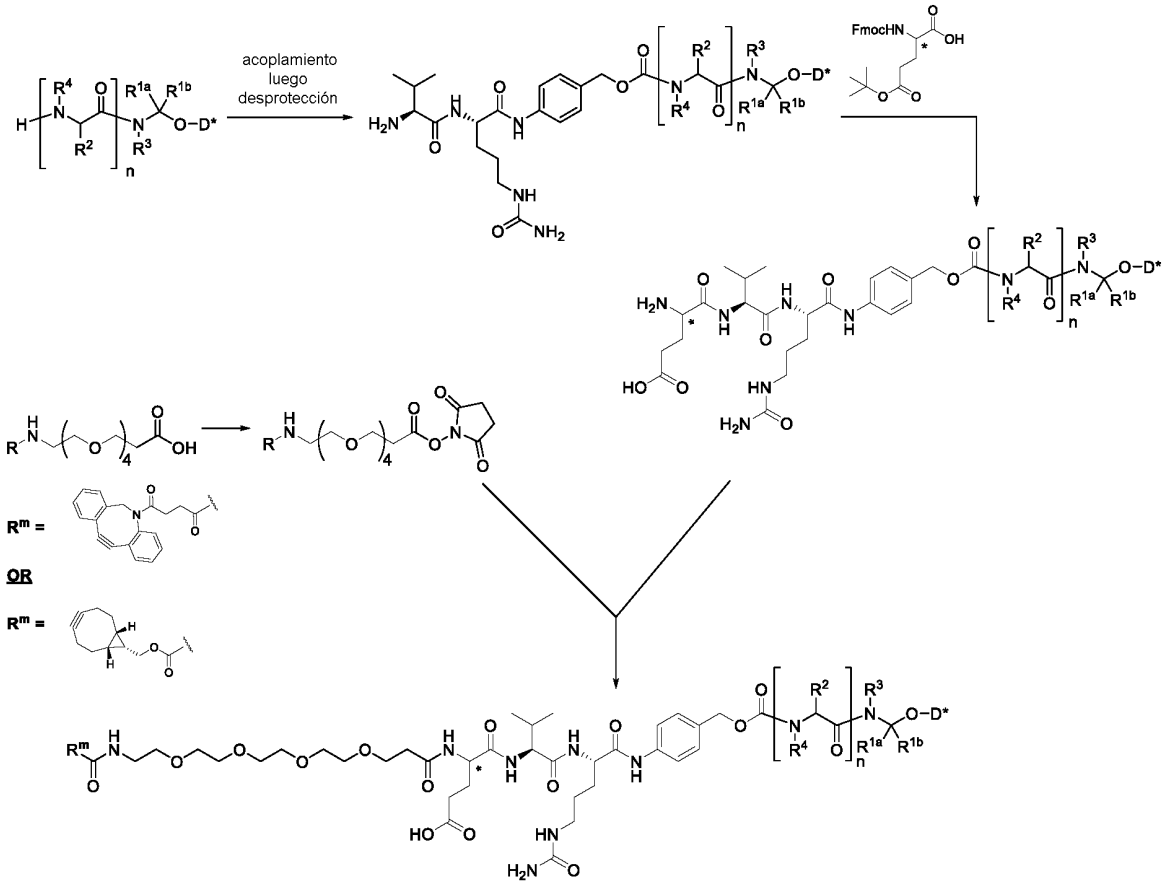
acuerdo con el Esquema F. Se acoplaron pentapéptidos protegidos a cargas útiles en condiciones de acoplamiento de péptidos y luego se desprotegieron. Los acoplamientos de péptidos posteriores con ácidos carboxílicos proporcionaron la enlazador-carga útil que se muestra.

Esquema G. Esquema de preparación ejemplar



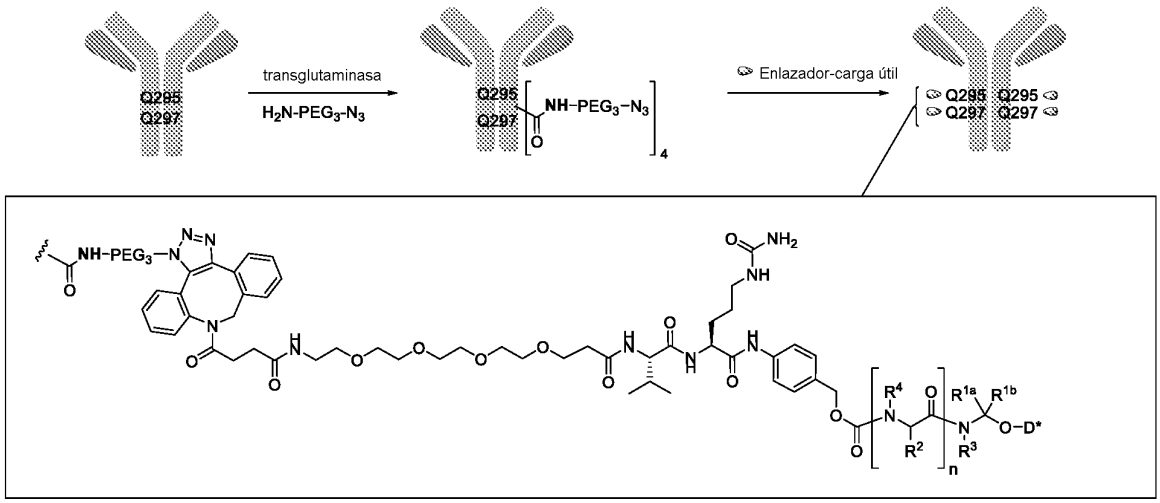
[00296] Se sintetizaron aún otras enlazador-cargas útiles de acuerdo con el Esquema G. Las cargas útiles se acoplaron a ésteres de N-hidroxisuccinimida.

Esquema H. Esquema de preparación ejemplar



[00297] En el Esquema H, se muestra la síntesis de varios enlazador-cargas útiles. Las cargas útiles se acoplaron a carbonatos de *p*-nitrofenilo protegidos, seguido de desprotección. La homologación de péptidos proporcionó intermedios de enlazador-carga útil que terminan con (*R*)- o (*S*)- aminoácidos. Estos aminoácidos terminales se acoplaron a ésteres de *N*-hidroxisuccinimida, derivados de los ácidos carboxílicos correspondientes, para proporcionar los enlazador-cargas útiles mostrados.

Esquema J. Esquema de preparación ejemplar



[00298] El Esquema J muestra la conjugación general de enlazador-cargas útiles con anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos. Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos se modifican mediante una transglutaminasa para incorporar una azida terminal útil para participar en la química del clic con un alquino. En consecuencia, las enlazador-cargas útiles adecuadas se conjugan con los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos.

[00299] Los conjugados descritos en este documento se pueden sintetizar acoplando las enlazador-cargas útiles descritas en este documento con un agente de unión, por ejemplo, un anticuerpo en condiciones de conjugación estándar (véase, por ejemplo, Doronina *et al. Nature Biotechnology* **2003**, *21*, 778, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad). Cuando el agente de unión es un anticuerpo, el anticuerpo puede

acoplarse a un enlazador-carga útil mediante uno o más residuos de cisteína o lisina del anticuerpo. Las enlazador-cargas útiles se pueden acoplar a residuos de cisteína, por ejemplo, sometiendo el anticuerpo a un agente reductor, por ejemplo, ditioteritol, para escindir los enlaces disulfuro del anticuerpo, purificando el anticuerpo reducido, por ejemplo, mediante filtración en gel, y posteriormente tratar el anticuerpo con una enlazador-carga útil que contiene un resto reactivo adecuado, por ejemplo, un grupo maleimido. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, DMA, DMF y DMSO. Las enlazador-cargas útiles que contienen un grupo reactivo, por ejemplo, un éster activado o un grupo haluro de ácido, se pueden acoplar a residuos de lisina del anticuerpo. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, DMA, DMF y DMSO. Los conjugados se pueden purificar usando técnicas de proteínas conocidas, que incluyen, por ejemplo, cromatografía de exclusión por tamaño, diálisis y ultrafiltración/diafiltración.

[00300] Los agentes de unión, por ejemplo anticuerpos, también se pueden conjugar mediante reacciones químicas de clic. En algunas modalidades de dichas reacciones químicas de clic, el enlazador-carga útil incluye un grupo reactivo, por ejemplo, un alquino, que es capaz de experimentar una reacción de 1,3-cicloadición regioisomérica con una azida. Estos grupos reactivos adecuados se describen anteriormente. El anticuerpo

incluye uno o más grupos azida. Dichos anticuerpos incluyen anticuerpos funcionalizados con, por ejemplo, grupos azido-polietilenglicol. En determinadas modalidades, dicho anticuerpo funcionalizado se obtiene tratando un anticuerpo que tiene al menos un residuo de glutamina, por ejemplo, Gln295 de cadena pesada, con un compuesto de amina primaria en presencia de la enzima transglutaminasa. En determinadas modalidades, dicho anticuerpo funcionalizado se obtiene tratando un anticuerpo que tiene al menos un residuo de glutamina, por ejemplo, Gln297 de cadena pesada, con un compuesto de amina primaria en presencia de la enzima transglutaminasa. Dichos anticuerpos incluyen mutantes Asn297Gln (N297Q). En determinadas modalidades, dicho anticuerpo funcionalizado se obtiene tratando un anticuerpo que tiene al menos dos residuos de glutamina, por ejemplo, Gln295 de cadena pesada y Gln297 de cadena pesada, con un compuesto de amina primaria en presencia de la enzima transglutaminasa. Dichos anticuerpos incluyen mutantes Asn297Gln (N297Q). En determinadas modalidades, el anticuerpo tiene dos cadenas pesadas como se describe en este párrafo para un total de dos o un total de cuatro residuos de glutamina.

[00301] En determinadas modalidades, el anticuerpo comprende dos residuos de glutamina, uno en cada cadena pesada. En modalidades particulares, el anticuerpo comprende un residuo Q295 en cada cadena pesada. En modalidades adicionales, el

anticuerpo comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más residuos de glutamina. Estos residuos de glutamina pueden estar en cadenas pesadas, cadenas ligeras o tanto en cadenas pesadas como ligeras. Estos residuos de glutamina pueden ser residuos de tipo salvaje o residuos de ingeniería. Los anticuerpos se pueden preparar de acuerdo con técnicas estándar.

[00302] Los expertos reconocerán que los anticuerpos a menudo están glicosilados en el residuo N297, cerca del residuo Q295 en una secuencia de cadena pesada. La glicosilación en el residuo N297 puede interferir con una transglutaminasa en el residuo Q295 (Dennler et al., *supra*). Por consiguiente, en modalidades adecuadas, el anticuerpo no está glicosilado. En determinadas modalidades, el anticuerpo está desglicosilado o aglicosilado. En modalidades particulares, una cadena pesada de anticuerpo tiene una mutación N297. Dicho de forma alternativa, el anticuerpo se muta para que ya no tenga un residuo de asparagina en la posición 297. En modalidades particulares, una cadena pesada de anticuerpo tiene una mutación N297Q. Dicho anticuerpo puede prepararse mediante mutagénesis dirigida al sitio para eliminar o inhabilitar una secuencia de glicosilación o mediante mutagénesis dirigida al sitio para insertar un residuo de glutamina en un sitio aparte de cualquier sitio de glicosilación que interfiera o cualquier otra estructura que interfiera. Dicho anticuerpo también puede

aislarse de fuentes naturales o artificiales.

[00303] A continuación, el anticuerpo sin interferir en la glicosilación se hace reaccionar o se trata con un compuesto de amina primaria. En determinadas modalidades, un anticuerpo aglicosilado se hace reaccionar o se trata con un compuesto de amina primaria para producir un anticuerpo modificado con glutaminilo. En determinadas modalidades, un anticuerpo desglicosilado se hace reaccionar o se trata con un compuesto de amina primaria para producir un anticuerpo modificado con glutaminilo.

[00304] La amina primaria puede ser cualquier amina primaria que sea capaz de formar un enlace covalente con un residuo de glutamina en presencia de una transglutaminasa. Aquí se describen aminas primarias útiles. La transglutaminasa puede ser cualquier transglutaminasa que los expertos en la técnica consideren adecuada. En determinadas modalidades, la transglutaminasa es una enzima que cataliza la formación de un enlace isopéptido entre un grupo amina libre en el compuesto de amina primaria y el grupo acilo en la cadena lateral de un residuo de glutamina. La transglutaminasa también se conoce como proteína-glutamina-γ-glutamiltransferasa. En modalidades particulares, la transglutaminasa se clasifica como EC 2.3.2.13. La transglutaminasa puede provenir de cualquier fuente que se considere adecuada. En determinadas modalidades, la transglutaminasa es microbiana. Se han aislado

transglutaminasas útiles de *Streptomyces mobaraense*, *Streptomyces cinnamoneum*, *Streptomyces griseo-carneum*, *Streptomyces lavendulae* y *Bacillus subtilis*. También se pueden usar transglutaminasas no microbianas, incluidas transglutaminasas de mamíferos. En determinadas modalidades, la transglutaminasa puede producirse mediante cualquier técnica u obtenerse de cualquier fuente que el profesional experto considere adecuada. En modalidades particulares, la transglutaminasa se obtiene de una fuente comercial.

[00305] En modalidades particulares, el compuesto de amina primaria comprende un grupo reactivo capaz de reaccionar adicionalmente después de la transglutaminación. En estas modalidades, el anticuerpo modificado con glutaminilo se puede hacer reaccionar o tratar con un compuesto de carga útil reactivo o un compuesto de enlazador-carga útil reactivo para formar un conjugado de carga útil de anticuerpo. En determinadas modalidades, el compuesto de amina primaria comprende una azida.

[00306] En determinadas modalidades, el anticuerpo modificado con glutaminilo se hace reaccionar o se trata con un enlazador reactivo-carga útil para formar un conjugado anticuerpo-carga útil. La reacción puede desarrollarse en condiciones consideradas adecuadas por los expertos en la técnica. En determinadas modalidades, el anticuerpo modificado con glutaminilo se pone en contacto con el compuesto de

enlazador-carga útil reactivo en condiciones adecuadas para formar un enlace entre el anticuerpo modificado con glutaminilo y el compuesto de enlazador-carga útil. Las condiciones de reacción adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica. Se proporcionan ejemplos de reacciones en los Ejemplos siguientes. Por consiguiente, en la presente se proporciona un método para preparar un conjugado de anticuerpo-fármaco que comprende poner en contacto un agente de unión, como se describe en la presente, con un enlazador-carga útil, también como se describe en la presente.

Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

[00307] Se proporcionan en este documento métodos para tratar y prevenir enfermedades, afecciones o trastornos que comprenden administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz o uno o más de los compuestos descritos en este documento, por ejemplo, uno o más de los compuestos de una fórmula proporcionada en este documento. Las enfermedades, trastornos y/o afecciones incluyen, pero no se limitan a, las asociadas con los antígenos enumerados en este documento.

[00308] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar solos o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar justo antes, al mismo tiempo o poco después de la administración de los compuestos descritos

en este documento. La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos descritos en este documento en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y métodos de tratamiento que comprenden administrar tales combinaciones a sujetos que lo necesiten.

[00309] Los agentes terapéuticos adicionales adecuados incluyen, pero no se limitan a: un segundo glucocorticoide, esteroide, modulador de LXR, un agente terapéutico inflamatorio, un agente terapéutico autoinmune, una hormona, un biológico o un anticuerpo monoclonal. Los agentes terapéuticos adecuados también incluyen, pero no se limitan a, sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en este documento. Los compuestos descritos en el presente documento también pueden administrarse y/o formularse conjuntamente con antivirales, antibióticos, analgésicos, corticosteroides, esteroides, oxígeno, antioxidantes, inhibidores de COX, cardioprotectores, quelantes de metales, IFN-gamma y/o AINEs.

[00310] En algunas modalidades de los métodos descritos en este documento, se pueden administrar múltiples dosis de un compuesto descrito en este documento (o una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto descrito en este documento y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales mencionados en este documento) a un

sujeto durante un curso de tiempo definido. Los métodos de acuerdo con esta modalidad de la invención comprenden administrar secuencialmente a un sujeto múltiples dosis de un compuesto descrito en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "administrar secuencialmente" significa que cada dosis del compuesto se administra al sujeto en un momento diferente en el tiempo, por ejemplo, en días diferentes separados por un intervalo predeterminado (por ejemplo, horas, días, semanas o meses). La presente invención incluye métodos que comprenden administrar secuencialmente al paciente una única dosis inicial de un compuesto descrito en el presente documento, seguida de una o más dosis secundarias del compuesto y, opcionalmente, seguida de una o más dosis terciarias del compuesto.

[00311] Los términos "dosis inicial", "dosis secundarias" y "dosis terciarias" se refieren a la secuencia temporal de administración de los compuestos descritos en el presente documento. Por lo tanto, la "dosis inicial" es la dosis que se administra al comienzo del régimen de tratamiento (también denominada "dosis de línea de base"); las "dosis secundarias" son las dosis que se administran después de la dosis inicial; y las "dosis terciarias" son las dosis que se administran después de las dosis secundarias. Las dosis inicial, secundaria y terciaria pueden incluir todas la misma cantidad del compuesto descrito en este documento, pero generalmente

pueden diferir entre sí en términos de frecuencia de administración. En determinadas modalidades, la cantidad del compuesto incluida en las dosis inicial, secundaria y/o terciaria varía entre sí (por ejemplo, ajustada hacia arriba o hacia abajo de acuerdo con sea apropiado) durante el curso del tratamiento. En determinadas modalidades, se administran dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4 o 5) dosis al comienzo del régimen de tratamiento como "dosis de carga" seguidas de dosis posteriores que se administran con menos frecuencia (por ejemplo, "dosis de mantenimiento").

[00312] En ciertas modalidades ejemplares de la presente invención, cada dosis secundaria y/o terciaria se administra de 1 a 26 (por ejemplo, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½ o más) semanas después de la dosis inmediatamente anterior. La frase "la dosis inmediatamente anterior", como se usa aquí, significa, en una secuencia de administraciones múltiples, la dosis del compuesto que se administra a un paciente antes de la administración de la siguiente dosis en la secuencia sin dosis intermedias.

[00313] Los métodos de acuerdo con esta modalidad de la invención pueden comprender administrar a un paciente cualquier número de dosis secundarias y/o terciarias del compuesto. Por

ejemplo, en determinadas modalidades, solo se administra al paciente una única dosis secundaria. En otras modalidades, se administran al paciente dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis secundarias. Asimismo, en determinadas modalidades, solo se administra al paciente una única dosis terciaria. En otras modalidades, se administran al paciente dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis terciarias. El régimen de administración puede llevarse a cabo indefinidamente durante la vida de un sujeto particular, o hasta que dicho tratamiento ya no sea terapéuticamente necesario o adecuado.

[00314] En modalidades que implican múltiples dosis secundarias, cada dosis secundaria puede administrarse con la misma frecuencia que las otras dosis secundarias. Por ejemplo, cada dosis secundaria se puede administrar al paciente 1 a 2 semanas o 1 a 2 meses después de la dosis inmediatamente anterior. De manera similar, en modalidades que implican múltiples dosis terciarias, cada dosis terciaria puede administrarse con la misma frecuencia que las otras dosis terciarias. Por ejemplo, cada dosis terciaria se puede administrar al paciente de 2 a 12 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. En determinadas modalidades de la invención, la frecuencia con la que se administran las dosis secundarias y/o terciarias a un paciente puede variar durante el curso del régimen de tratamiento. La frecuencia de

administración también puede ser ajustada durante el curso del tratamiento por un médico dependiendo de las necesidades del paciente individual después del examen clínico.

[00315] La presente invención incluye regímenes de administración en los que se administran de 2 a 6 dosis de carga a un paciente en una primera frecuencia (por ejemplo, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, etc.), seguido de la administración de dos o más dosis de mantenimiento al paciente con menor frecuencia. Por ejemplo, de acuerdo con esta modalidad de la invención, si las dosis de carga se administran con una frecuencia de una vez al mes, entonces las dosis de mantenimiento pueden administrarse al paciente una vez cada seis semanas, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, etc.

[00316] La presente invención incluye composiciones farmacéuticas de los compuestos y/o conjugados descritos en este documento, por ejemplo, los compuestos Fórmulas I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV y/o V, por ejemplo, composiciones que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, una sal, estereoisómero, regioisómero, polimorfo del mismo y un portador, diluyente, y/o excipiente. Los ejemplos de portadores, diluyentes y excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a,

reguladores de pH para el mantenimiento del pH adecuado de la composición (por ejemplo, reguladores de pH de citrato, reguladores de pH de succinato, reguladores de pH de acetato, reguladores de pH de fosfato, reguladores de pH de lactato, reguladores de pH de oxalato y similares), proteínas portadoras (por ejemplo, albúmina de suero humano), solución salina, polioles (por ejemplo, trehalosa, sacarosa, xilitol, sorbitol y similares), tensioactivos (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 80, polioxolato y similares), antimicrobianos y antioxidantes. En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que incluye los compuestos de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV y/o V, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[00317] En algunos ejemplos, aquí se expone un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección que incluye administrar a un paciente que tenga dicho trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto establecido en este documento, o una composición farmacéutica del mismo.

[00318] En algunos ejemplos, aquí se expone un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección que incluye administrar a un paciente que tenga dicho trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb,

IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV y/o V, o una composición farmacéutica de los mismos.

[00319] En algunos ejemplos, aquí se exponen métodos para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con el receptor de glucocorticoides que comprenden la administración de un compuesto de las fórmulas I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV y/o V, a un paciente que tenga dicha enfermedad, trastorno o afección, y combinaciones de los mismos.

[00320] La presente invención incluye métodos para prevenir ciertos trastornos o afecciones que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos en este documento (es decir, usos profilácticos). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a prevenir el síndrome de liberación de citocinas para biespecíficos CD3 y terapias celulares adoptivas tales como células T CAR, administración sistémica de IL-2, enfermedad de injerto contra huésped y náuseas y vómitos posoperatorios. Los ejemplos también incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab, muromonab, rituximab, tosituzumab y antibióticos agonistas en donde la estimulación inmunológica podría ser parte del mecanismo de acción pretendido.

[00321] En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o

afección es un estado alérgico, que incluye, pero no se limita a, asma, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, rinitis anafiláctica, rinitis alérgica perenne o estacional y enfermedad del suero; enfermedades y afecciones dermatológicas que incluyen, pero no se limitan a, picazón de la piel, dermatitis seborreica, neurodermatitis, dermatitis herpetiforme bullosa, eritrodermia exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo y eritema multiforme severo (síndrome de Stevens-Johnson); trastornos endocrinos que incluyen, pero no se limitan a, insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, hipercalcemia asociada con cáncer y tiroiditis no supurativa; enfermedades gastrointestinales; trastornos hematológicos que incluyen, entre otros, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), anemia hipoplásica congénita (eritroide) (anemia de Diamond-Blackfan), púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, aplasia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia secundaria; triquinosis; meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente; enfermedades neoplásicas que incluyen, pero no se limitan a, leucemias y linfomas; trastornos del sistema nervioso que incluyen, pero no se limitan a, exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, edema cerebral asociado con tumor cerebral primario o metastásico, craneotomía o lesión en la cabeza; enfermedades oftálmicas que incluyen, pero no se

limitan a, oftalmía simpática, arteritis temporal, uveítis y afecciones inflamatorias oculares que no responden a los corticosteroides tópicos; enfermedades renales que incluyen, pero no se limitan a, para inducir una diuresis o remisión de proteinuria en el síndrome nefrótico idiopático o el debido al lupus eritematoso; enfermedades respiratorias que incluyen, entre otras, beriliosis, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada cuando se usa simultáneamente con quimioterapia antituberculosa apropiada, neumonías eosinofílicas idiopáticas, sarcoidosis sintomática; y trastornos reumáticos que incluyen, entre otros, el uso como terapia complementaria para la administración a corto plazo (para ayudar al paciente a superar un episodio agudo o exacerbación) en artritis gotosa aguda, carditis reumática aguda, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reumatoide, incluida la artritis reumática aguda. artritis reumatoide y para uso en dermatomiositis, polimiositis y lupus eritematoso sistémico.

[00322] En algunos ejemplos, aquí se expone un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de una enfermedad autoinmune, una alergia, artritis, asma, un trastorno respiratorio, un trastorno sanguíneo, un cáncer, una enfermedad del colágeno, un trastorno del tejido conectivo, una enfermedad dermatológica, una enfermedad ocular, un problema endocrino, una enfermedad inmunológica, una enfermedad inflamatoria, un trastorno intestinal, una

enfermedad gastrointestinal, un trastorno neurológico, una afección de trasplante de órganos, un trastorno reumatoide, un trastorno de la piel, un estado de hinchazón, un estado de curación de heridas y combinaciones de los mismos, que comprenden administrar una carga útil de esteroides o un conjugado de los mismos descrito en el presente documento.

[00323] En algunos ejemplos, el trastorno autoinmune se selecciona de esclerosis múltiple, hepatitis autoinmune, herpes, lupus eritematoso sistémico (es decir, lupus), miastenia grave, distrofia muscular de Duchenne y sarcoidosis. En algunos ejemplos, el trastorno respiratorio se selecciona de asma, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación bronquial y bronquitis aguda. En algunos ejemplos, el cáncer se selecciona de leucemia, leucemia linfoblástica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL) y mieloma múltiple. En algunos ejemplos, la enfermedad del colágeno es el lupus eritematoso sistémico. En algunos ejemplos, la enfermedad ocular es la queratitis. En algunos ejemplos, el problema endocrino se selecciona de la enfermedad de Addison, insuficiencia suprarrenal, disfunción cortical suprarrenal, hiperplasia adrenocortical e hiperplasia suprarrenal congénita. En algunos ejemplos, la enfermedad inflamatoria se selecciona de la inflamación después de la cirugía de cataratas, inflamación de las articulaciones,

inflamación del sistema inmunológico, inflamación de los tendones, bursitis, epicondilitis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, neumonitis lipídica, tiroiditis, urticaria (urticaria), pericarditis, síndrome nefrótico y uveítis. En algunos ejemplos, el trastorno intestinal se selecciona de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria intestinal. En algunos ejemplos, el trastorno reumatoide se selecciona de artritis reumatoide, polimialgia reumática, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y lupus eritematoso sistémico. En algunos ejemplos, el trastorno de la piel se selecciona de psoriasis, eccema y hiedra venenosa. En algunos ejemplos, el trastorno neurológico es una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

[00324] En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se administran a un paciente para tratar un evento inflamatorio agudo que incluye, pero no se limita a, choque, edema cerebral y enfermedad de injerto contra huésped. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se administran para tratar efectos linfolíticos que incluyen, pero no se limitan a, los asociados con neoplasias hematológicas, por ejemplo, leucemias, linfomas y mielomas.

[00325] En algunos ejemplos, aquí se expone un método para reducir la inflamación en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad

terapéuticamente eficaz de un esteroide o conjugado del mismo descrito en este documento. En algunos ejemplos, aquí se expone un método para modular el sistema inmunológico en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide o conjugado del mismo descrito en este documento. En algunos ejemplos, aquí se expone un método para modular los niveles de cortisol en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide o conjugado del mismo descrito en este documento. En algunos ejemplos, aquí se expone un método para reducir la migración de linfocitos en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide o conjugado del mismo descrito en este documento. En algunos ejemplos, aquí se expone un método para tratar la hipercalcemia debida al cáncer, enfermedad de Meniere, migraña, cefalea en racimos, úlcera aftosa grave, laringitis, tuberculosis grave, reacción de Herxheimer a la sífilis, insuficiencia cardíaca descompensada, rinitis alérgica o pólipos nasales, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una carga útil de esteroides o conjugado de los mismos descrito en este documento. En algunos ejemplos, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para tratar la enfermedad inflamatoria del intestino, la

enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. En algunos ejemplos, la enfermedad, trastorno o afección es una afección inflamatoria crónica que incluye, pero no se limita a, asma, infecciones de la piel e infecciones oculares. En algunos ejemplos, los compuestos descritos en el presente documento se usan para la inmunosupresión en pacientes que se someten a un trasplante de órganos.

[00326] En algunas modalidades, las cargas útiles de esteroides y sus conjugados descritos en este documento se administran a un paciente para tratar un trastorno nervioso asociado con la señalización de GR que incluyen, entre otros, trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, adicción a las drogas, trastorno de estrés postraumático (PTSD) y trastornos del estado de ánimo, abuso de sustancias, estrés y ansiedad. En algunas modalidades, las cargas útiles de esteroides y sus conjugados descritos en este documento se administran a un paciente para tratar un trastorno del sistema visual que incluye, pero no se limita a, inflamación ocular (por ejemplo, conjuntivitis, queratitis, uveítis), edema macular y degeneración macular. En algunas modalidades, las cargas útiles de esteroides y sus conjugados descritos en el presente documento se administran a un paciente para tratar un trastorno cardiovascular. En algunas modalidades, las cargas útiles de esteroides y sus conjugados descritos en el presente documento se administran a un paciente para tratar un trastorno del

metabolismo de la glucosa y/o del hígado. En algunas modalidades, las cargas útiles de esteroides y los conjugados de los mismos descritos en este documento se administran a un paciente para tratar un trastorno del sistema musculoesquelético. En algunas modalidades, las cargas útiles de esteroides y sus conjugados descritos en el presente documento se administran a un paciente para tratar una afección inflamatoria cutánea, tal como eccema y psoriasis.

[00327] Los conjugados de proteínas descritos en el presente documento proporcionan un medio para la administración dirigida de su carga útil de esteroides a células o sistemas de órganos particulares, reduciendo o previniendo así los efectos secundarios que resultan de la administración de la carga útil de esteroides no conjugados libre. Ejemplos de tales efectos secundarios potenciales que se van a reducir o prevenir incluyen los enumerados en la etiqueta de fármaco aprobada para Decadron® (dexametasona), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, el efecto secundario que se va a reducir o prevenir se selecciona de la elevación de la presión sanguínea; retención de sodio; retención de agua/líquidos (edema, angioedema, edema pulmonar); aumento de la excreción de potasio; supresión reversible del eje hipotalámico-pituitario suprarrenal (HPA); posible insuficiencia de corticosteroides después de suspender el tratamiento; susceptibilidad a las infecciones; exacerbación

de infecciones fúngicas sistémicas; empeoramiento de la gravedad de la varicela en pacientes pediátricos y adultos; empeoramiento de la gravedad del sarampión en pacientes pediátricos y adultos; cataratas subcapsulares posteriores; glaucoma con posible daño a los nervios ópticos; mejora del establecimiento de infecciones oculares secundarias debidas a bacterias, hongos o virus; aumento de nuevos episodios de neuritis óptica; sarcoma de Kaposi; insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por fármacos; mayor riesgo de perforación cuando hay úlceras pépticas activas o latentes, diverticulitis, anastomosis intestinales frescas y colitis ulcerosa inespecífica; irritación peritoneal después de una perforación gastrointestinal; disminución de la formación de hueso; aumento de la resorción ósea; inhibición de la función de los osteoblastos; inhibición del crecimiento óseo en pacientes pediátricos; desarrollo de osteoporosis a cualquier edad; miopatía aguda (posiblemente afectando los músculos oculares y respiratorios, y potencialmente resultando en cuadriparesia); elevación de la creatinina cinasa; trastornos psíquicos, que van desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios de personalidad y depresión severa, hasta manifestaciones psicóticas francas; agravamiento de la inestabilidad emocional existente o las tendencias psicóticas; presión intraocular elevada; bradicardia; paro cardiaco; arritmia cardíaca; agrandamiento cardíaco; colapso

circulatorio; insuficiencia cardíaca congestiva; embolia grasa; hipertensión; miocardiopatía hipertrófica en bebés prematuros; rotura de miocardio tras un infarto de miocardio reciente; síncope; taquicardia; tromboembolismo; tromboflebitis; vasculitis; acné; dermatitis alérgica; piel seca y escamosa; equimosis y petequias; eritema; cicatrización de heridas deteriorada; aumento de la sudoración; erupción; estrías; supresión de reacciones a las pruebas cutáneas; piel fina y frágil; adelgazamiento del cabello del cuero cabelludo; urticaria; disminución de la tolerancia a los carbohidratos y la glucosa; desarrollo del estado cushingoide; hiperglucemia; glucosuria; hirsutismo; hipertricosis; aumento de los requisitos de insulina o agentes hipoglucemiantes orales en la diabetes (resistencia a la insulina); manifestaciones de diabetes mellitus latente; irregularidades menstruales; falta de respuesta adrenocortical e hipofisaria secundaria (particularmente en momentos de estrés, como en un trauma, cirugía o enfermedad); supresión del crecimiento en pacientes pediátricos; insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes susceptibles; retención de líquidos; alcalosis hipopotasémica; pérdida de potasio; retención de sodio; distensión abdominal; elevación de los niveles séricos de enzimas hepáticas (normalmente reversible tras la interrupción); hepatomegalia; apetito incrementado; náusea; pancreatitis; úlcera péptica con posible perforación y hemorragia; perforación del intestino

delgado y grueso (particularmente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal); esofagitis ulcerosa; balance de nitrógeno negativo debido al catabolismo de proteínas; necrosis aséptica de las cabezas femoral y humeral; pérdida de masa muscular; debilidad muscular; osteoporosis; fractura patológica de huesos largos; miopatía por esteroides; ruptura de tendón; fracturas vertebrales por compresión; convulsiones depresión; inestabilidad emocional; euforia; dolor de cabeza; aumento de la presión intracraneal con edema de papila (pseudotumor cerebral), normalmente tras la interrupción del tratamiento; insomnio; cambios de humor; neuritis; neuropatía; parestesia; cambios de personalidad; trastornos psíquicos; vértigo; exoftalmos; glaucoma; aumento de la presión intraocular; cataratas subcapsulares posteriores; depósitos de grasa anormales; disminución de la resistencia a las infecciones; hipo; motilidad y número de espermatozoides aumentados o disminuidos; malestar; cara de luna; y aumento de peso; y los efectos secundarios asociados con las interacciones fármaco-fármaco. En algunas modalidades, los efectos secundarios que se deben reducir o prevenir son los asociados con las interacciones fármaco-fármaco. En algunas modalidades, el efecto secundario a reducir o prevenir está asociado con interacciones fármaco-fármaco por el uso de un corticosteroide con aminoglutetimida, incluida la disminución de la supresión suprarrenal por corticosteroides; inyección de anfotericina B

y agentes que reducen el potasio, incluido el desarrollo de hipopotasemia, agrandamiento cardíaco e insuficiencia cardíaca congestiva; antibióticos que incluyen una disminución significativa del aclaramiento de corticosteroides; anticolinesterasas, incluida la producción de debilidad grave en pacientes con miastenia gravis; anticoagulantes orales que incluyen inhibición de la respuesta a warfarina; antidiabéticos, incluido el aumento de las concentraciones de glucosa en sangre; fármacos antituberculosos que incluyen concentraciones séricas reducidas de isoniazida; colestiramina, incluido un aumento del aclaramiento de corticosteroides; ciclosporina que incluye un aumento de la actividad tanto de ciclosporina como de corticosteroides, e incidencia de convulsiones; interferencia en la prueba de supresión con dexametasona (DST), incluidos resultados falsos negativos en pacientes tratados con indometacina; glucósidos digitálicos, incluido un mayor riesgo de arritmias debido a hipopotasemia; efedrina, incluida la mejora del aclaramiento metabólico de corticosteroides, lo que da como resultado niveles sanguíneos disminuidos y actividad fisiológica disminuida; estrógenos, incluidos los anticonceptivos orales, incluida la disminución del metabolismo hepático de ciertos corticosteroides y el aumento asociado de su efecto; inductores, inhibidores y sustratos de las enzimas hepáticas (fármacos que inducen la actividad enzimática del citocromo

P450 3A4 (CYP 3A4), por ejemplo, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampina), incluida la potenciación del metabolismo de los corticosteroides; fármacos que inhiben el CYP 3A4 (por ejemplo, ketoconazol, antibióticos macrólidos como eritromicina), incluido el potencial de aumento de las concentraciones plasmáticas de corticosteroides; medicamentos que son metabolizados por CYP 3A4 (por ejemplo, indinavir, eritromicina), incluido el aumento de su aclaramiento, lo que resulta en una disminución de la concentración plasmática; ketoconazol, que incluye una disminución del metabolismo de ciertos corticosteroides hasta en un 60%, lo que aumenta el riesgo de efectos secundarios de los corticosteroides y la inhibición de la síntesis de corticosteroides suprarrenales, lo que puede causar insuficiencia suprarrenal durante la abstinencia de corticosteroides; agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs), que incluyen un mayor riesgo de efectos secundarios gastrointestinales y un mayor aclaramiento de salicilatos; fenitoína, incluidos aumentos o disminuciones en el nivel de fenitoína, control alterado de las convulsiones; pruebas cutáneas, incluida la supresión de reacciones a las pruebas cutáneas; talidomida, incluida la necrólisis epidérmica tóxica; y vacunas que incluyen una respuesta disminuida a toxoides y vacunas vivas o inactivadas debido a la inhibición de la respuesta de anticuerpos o potenciación de la replicación de algunos organismos contenidos en vacunas

vivas atenuadas). Por lo tanto, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con el receptor de glucocorticoides que comprenden la administración de un conjugado de las fórmulas I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV y/o V, a un paciente que tenga dicha enfermedad, trastorno o afección, en donde los efectos secundarios asociados con la administración de la carga útil de esteroides libres de dicho conjugado se reducen. Además, en el presente documento se proporcionan métodos para administrar un compuesto de las fórmulas I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV y/o V, a una célula, que comprenden poner en contacto dicha célula con una proteína conjugada del compuesto de Fórmulas I, Ia, Iaa, Iaaa, Ib, Ibb, Ibbb, II, IIa, IIaa, IIaaa, IIb, IIbb, IIbbb, III, IIIa, IIIaa, IIIaaa, IIIb, IIIbb, IIIbbb, IV y/o V, en donde el conjugado de proteína comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno de superficie de dicha célula.

[00328] En algunos ejemplos, aquí se expone un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad inmunológica, enfermedad autoinmune, inflamación, asma o un trastorno inflamatorio del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.

[00329] En algunos ejemplos, se expone en el presente documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección dirigiendo un antígeno, por ejemplo, un antígeno que expresa la superficie celular, al que la administración de esteroides puede lograr un beneficio terapéutico que comprende la administración de los conjugados descritos en el presente documento. En algunas modalidades, el antígeno es AXL, BAFFR, BCMA, componentes de la lista de BCR, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD168, CD177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40, CD44, CD45, CD47, CD46, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56, CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70, CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FCamR, FCMR, FcR's, Fire, GITR, HHLA2, HLA clase II, HVEM, ICOSLG, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rg, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, Integrinas, LAG3, LIFR, MAG/Siglec-4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, SLAMF7, TACI,

componentes/asociados de la lista de TCR, PTCRA, TCRb, CD3z, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4, o VTCN1. En algunas modalidades, el antígeno es IL2R-γ.

[00330] En algunos ejemplos, aquí se expone un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección seleccionada entre una enfermedad inmunológica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad dermatológica o una enfermedad gastrointestinal.

[00331] En algunos ejemplos, la enfermedad es enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Cushing, insuficiencia suprarrenal o hiperplasia suprarrenal congénita.

[00332] En algunos ejemplos, la enfermedad es inflamación, asma o un trastorno inflamatorio del intestino.

[00333] En algunos ejemplos, la enfermedad es una enfermedad autoinmune seleccionada entre esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, psoriasis o eccema.

[00334] En algunos ejemplos, aquí se expone un método para reducir o mejorar los efectos secundarios de la quimioterapia, en donde el método incluye administrar a un paciente que tiene dicho trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición descrita en este documento.

[00335] En algunos ejemplos, aquí se expone un método para reducir o mejorar los efectos secundarios de la terapia

inmunosupresora, en donde el método incluye administrar a un paciente que tiene dicho trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición descrita en este documento.

[00336] En algunos ejemplos, en el presente documento se expone un método para tratar el cáncer, en donde el método incluye administrar a un paciente que tiene dicho trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición descrita en el presente documento. En algunos ejemplos, el cáncer se selecciona de leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL) o mieloma múltiple, entre otros.

[00337] En algunos ejemplos, aquí se exponen métodos para tratar o prevenir cualquier enfermedad, trastorno o afección que responda a la modulación de la señalización de LXR. En algunos ejemplos, la enfermedad o trastorno está asociado con la función de LXR, polimorfismos de LXR, actividad agonista de LXR o actividad antagonista de LXR. En algunos ejemplos, aquí se expone un método para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en un trastorno proliferativo, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno inmunológico, una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular y una enfermedad gastrointestinal.

[00338] El trastorno proliferativo puede ser cualquier trastorno proliferativo conocido por los expertos. En determinadas modalidades, los trastornos proliferativos incluyen, sin limitación, trastornos oncológicos, en los que el trastorno oncológico puede ser cualquier trastorno canceroso conocido por los expertos. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir un melanoma. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir el melanoma metastásico. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir el cáncer de pulmón. En determinadas modalidades, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar o prevenir el cáncer de pulmón resistente al inhibidor de la tirosina cinasa de EGFR. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir el cáncer oral. En determinadas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para tratar o prevenir el carcinoma oral de células escamosas. En determinadas modalidades, se proporcionan aquí métodos para tratar o prevenir el cáncer de próstata. En determinadas modalidades, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar o prevenir el linfoma de Hodgkin. En determinadas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para tratar o prevenir el cáncer de mama.

[00339] El trastorno neurodegenerativo puede ser cualquier trastorno neurodegenerativo conocido por los expertos. En determinadas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la enfermedad de Huntington. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la esclerosis lateral amiotrófica. En determinadas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para tratar o prevenir la expresión del gen de la mielina. En determinadas modalidades, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar o prevenir afecciones, enfermedades o trastornos de mielinización y remielinización.

[00340] El trastorno inmunológico puede ser cualquier trastorno inmunológico conocido por los expertos. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la enfermedad inflamatoria intestinal. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la colitis ulcerosa. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la enfermedad de Crohn.

[00341] El trastorno inflamatorio puede ser cualquier trastorno inflamatorio conocido por los expertos. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la artritis. En determinadas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para tratar o prevenir la artritis reumatoide.

[00342] La enfermedad metabólica puede ser cualquier enfermedad metabólica conocida por los expertos. En determinadas modalidades, la enfermedad metabólica es la dislipidemia. La dislipidemia puede ser cualquier dislipidemia conocida por los expertos. En determinadas modalidades, la dislipidemia se selecciona del grupo que consiste en hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, deficiencia de HDL, deficiencia de ApoA-I y enfermedad cardiovascular como enfermedad de las arterias coronarias (incluyendo, por ejemplo, tratamiento y prevención de angina, infarto de miocardio y muerte súbita cardíaca); aterosclerosis (que incluye, por ejemplo, tratamiento y prevención de la aterosclerosis); y reestenosis (que incluye, por ejemplo, prevenir o tratar placas ateroscleróticas que se desarrollan como consecuencia de procedimientos médicos tales como angioplastia con balón). En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la diabetes.

[00343] La enfermedad cardiovascular puede ser cualquier

enfermedad cardiovascular conocida por los expertos. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la aterosclerosis. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la aterosclerosis derivada del procesamiento anormal de macrófagos. En determinadas modalidades, se proporcionan aquí métodos para tratar o prevenir la aterosclerosis derivados de la formación de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (oxLDL), en donde los marcrófagos no procesan oxLDL. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la cardiopatía isquémica. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir un accidente cerebrovascular. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la enfermedad cardíaca hipertensiva. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir un aneurisma aórtico. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la endocarditis. En determinadas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la enfermedad arterial periférica. En determinadas modalidades, se proporcionan en este documento métodos para tratar o prevenir combinaciones de cualquiera de

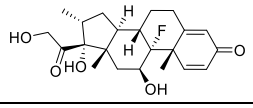
las enfermedades proporcionadas en este párrafo.

[00344] En algunos ejemplos, aquí se expone un método para modular la función de un receptor nuclear. A modo de ejemplo no limitativo, la función puede seleccionarse de expresión/secreción de mediadores inflamatorios (por ejemplo, citocinas, quimiocinas), regulación del colesterol, ingesta de colesterol, salida de colesterol, oxidación del colesterol, migración, quimiotaxis, apoptosis y necrosis, una actividad inflamatoria, regulación de lípidos, apoptosis, migración, quimiotaxis, transcripción de genes y expresión de proteínas.

EJEMPLOS

[00345] Se proporcionan en el presente documento nuevos compuestos moduladores de esteroides y LXR, profármacos o cargas útiles, conjugados de proteínas de los mismos y métodos para tratar enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen la administración de compuestos moduladores de esteroides y LXR, profármacos o cargas útiles y conjugados.

Tabla 1. Lista de agonistas de los receptores de hidroxil-glucocorticoides

Fármaco/Carga útil	Nombre de Fármaco/Carga útil	Estructura	cLogP
I	Dexametasona		1.68

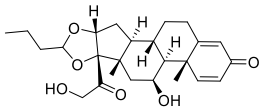
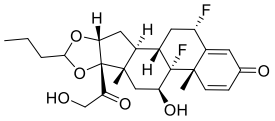
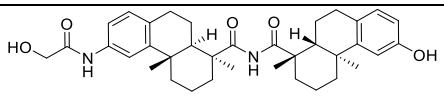
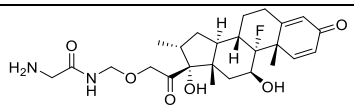
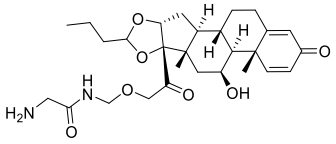
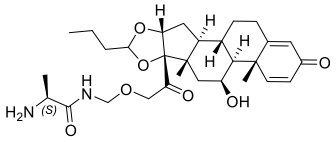
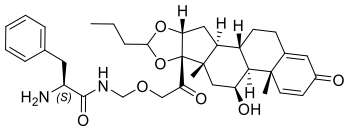
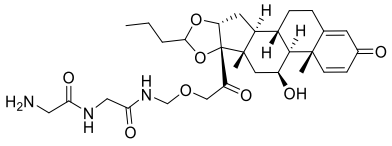
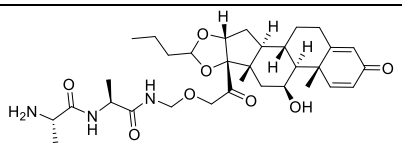
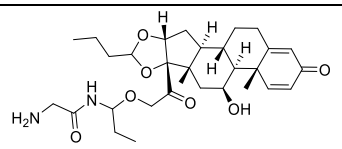
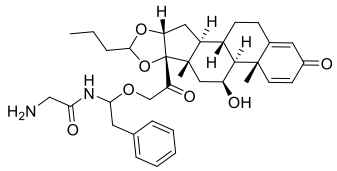
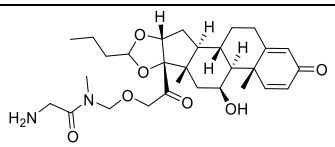
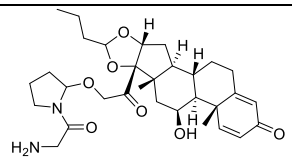
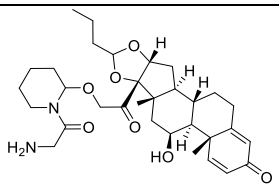
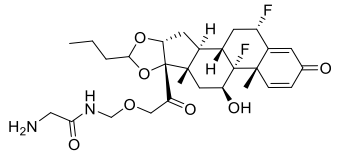
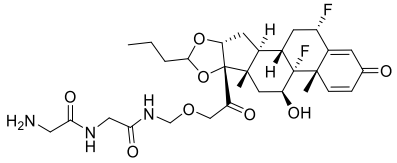
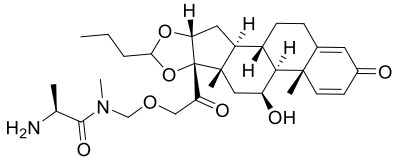
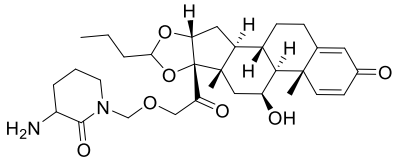
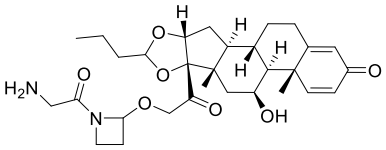
Fármaco/Carga útil	Nombre de Fármaco/Carga útil	Estructura	cLogP
II	Budesonida		2.73
III	6,11-2F-Budesonida		2.44
IV	Agonisa de LXRt		6.53

Tabla 2a. Lista de profármacos N-C-O-esteroides

Cpd No.	n	R^2	R^3	R^1	D*-OH	Estructura
PI	1	H	H	H	**I (Dex)**	
PII-1	1	H	H	H	**II (Bud)**	
PII-2	1	Me	H	H	**II (Bud)**	
PII-3	1	Bn	H	H	**II (Bud)**	
PII-4	2	H	H	H	**II (Bud)**	
PII-5	2	Me	H	H	**II (Bud)**	
PII-6	1	H	H	Et	**II (Bud)**	

Cpd No.	n	R^2	R^3	R^1	D*-OH	Estructura
PII-7	1	H	H	Bn	**II (Bud)**	
PII-8	1	H	Me	H	**II (Bud)**	
PII-9	1	H			**II (Bud)**	
PII-10	1	H			**II (Bud)**	
PIII-1	1	H	H	H	**III**	
PIII-4	2	H	H	H	**III**	
PII-11	1	Me	Me	H	**II (Bud)**	
PII-12	1			H	**II (Bud)**	
PII-13	1	H			**II (Bud)**	

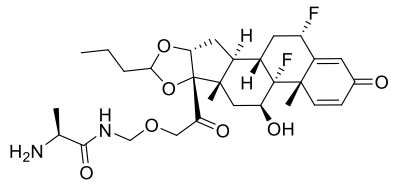
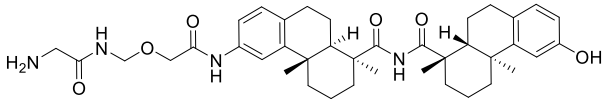
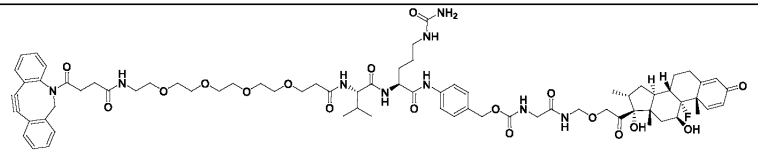
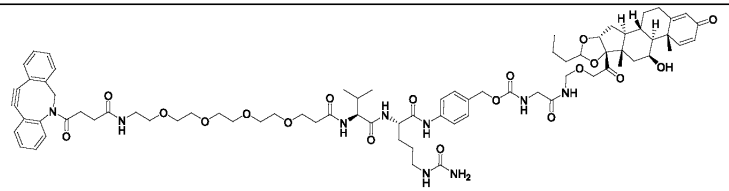
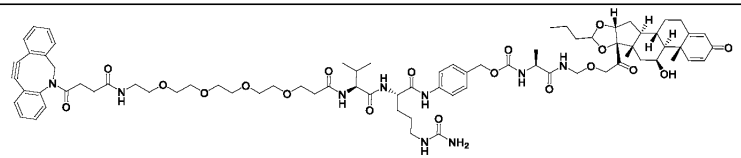
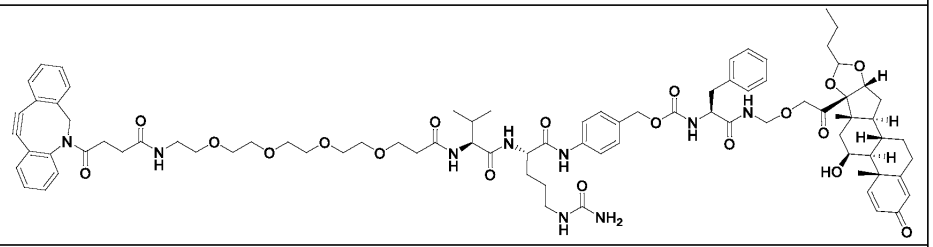
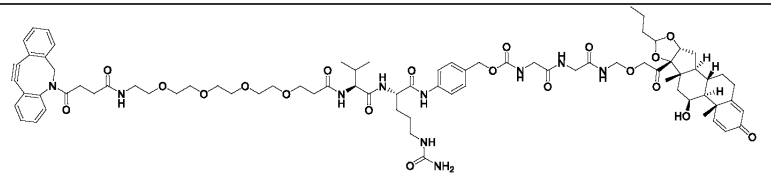
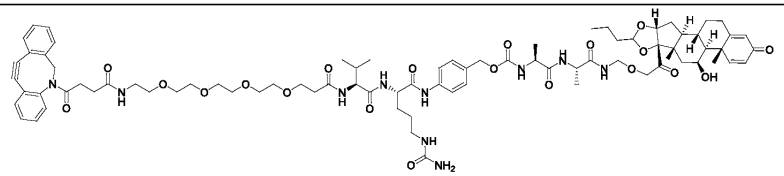
Cpd No.	n	R^2	R^3	R^1	D*-OH	Estructura
PIII-5	1	Me	H	H	**III**	
PIV	1	H	H	H	**IV**	

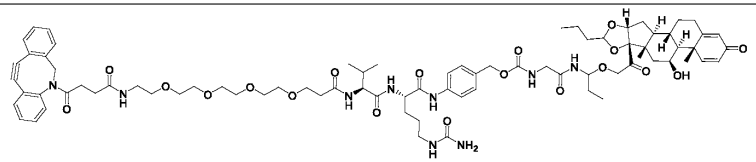
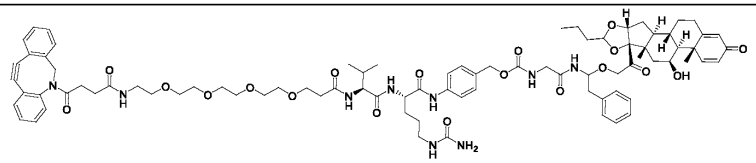
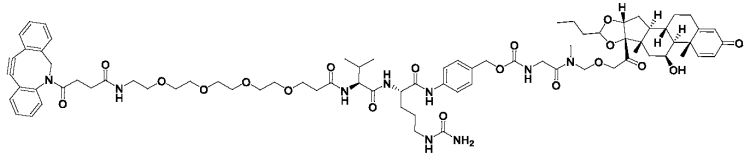
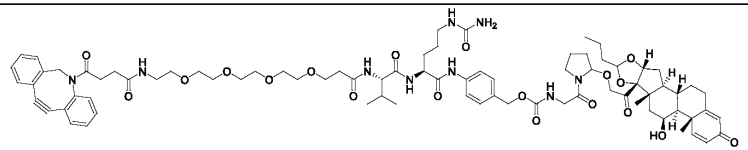
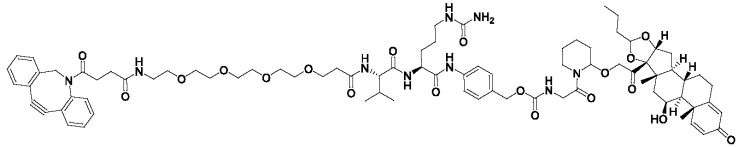
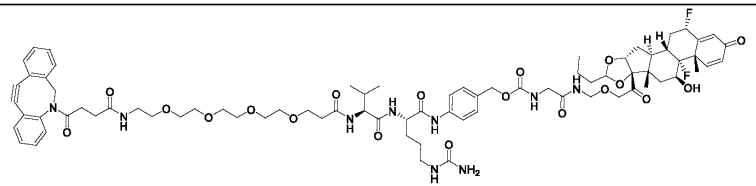
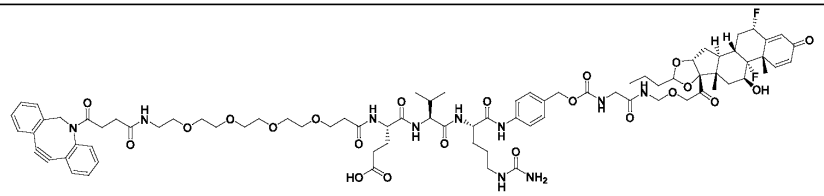
Tabla 2b. Propiedades de los profármacos N-C-O-esteroides

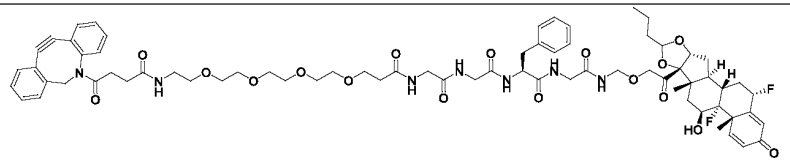
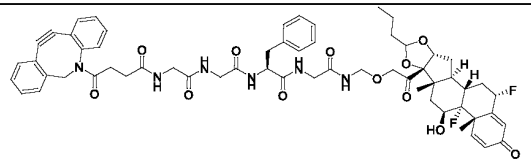
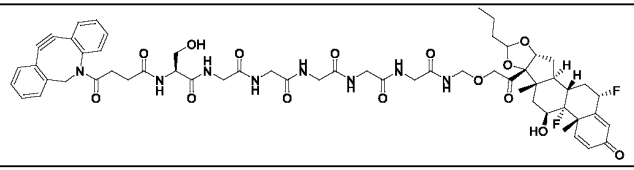
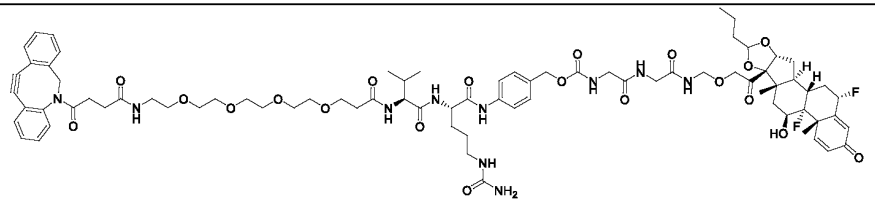
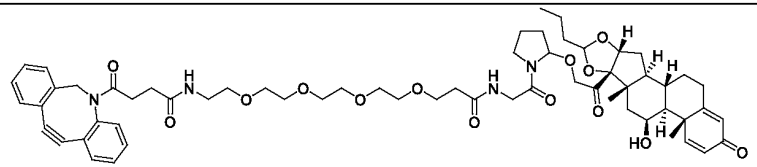
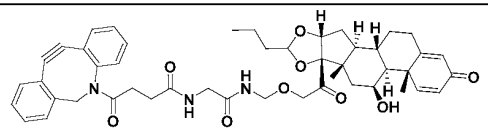
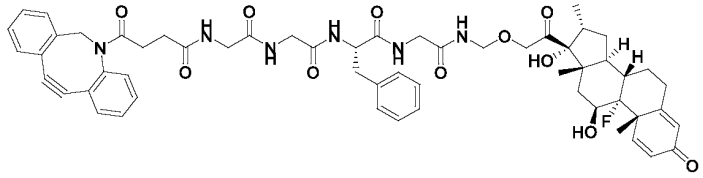
Cpd No.	n	R^2	R^3	R^1	D*-OH	cLogP	FM	PM	HPLC	
									Pureza (%)	Rt (min)
PI	1	H	H	H	**I (Dex)**	0.53	$C_{25}H_{35}FN_2O_6$	478.6	99	5.42 (A)
PII-1	1	H	H	H	**II (Bud)**	1.58	$C_{28}H_{40}N_2O_7$	516.6	96	7.55 (B)
PII-2	1	Me	H	H	**II (Bud)**	2.15	$C_{29}H_{42}N_2O_7$	530.7	96	7.40 (B)
PII-3	1	Bn	H	H	**II (Bud)**	3.81	$C_{35}H_{46}N_2O_7$	606.8	99	8.39 (B)
PII-4	2	H	H	H	**II (Bud)**	0.48	$C_{30}H_{43}N_3O_8$	573.7	98	6.90 (B)
PII-5	2	Me	H	H	**II (Bud)**	1.62	$C_{32}H_{47}N_3O_8$	601.7	>99	7.25 (B)
PII-6	1	H	H	Et	**II (Bud)**	2.45	$C_{30}H_{44}N_2O_7$	544.7	95	7.96, 8.15 (B)
PII-7	1	H	H	Bn	**II (Bud)**	3.59	$C_{35}H_{46}N_2O_7$	606.7	99	8.49, 8.66 (B)
PII-8	1	H	Me	H	**II (Bud)**	1.81	$C_{29}H_{42}N_2O_7$	530.7	>99	7.42 (B)

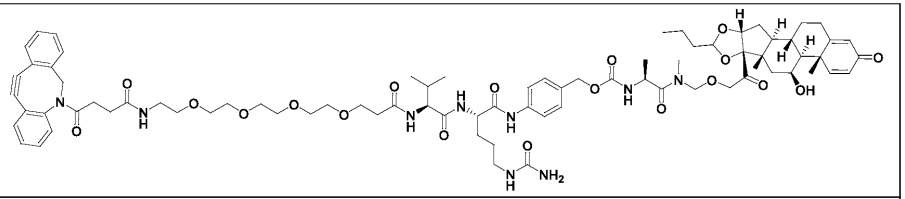
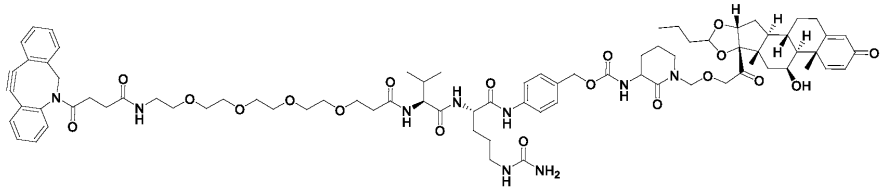
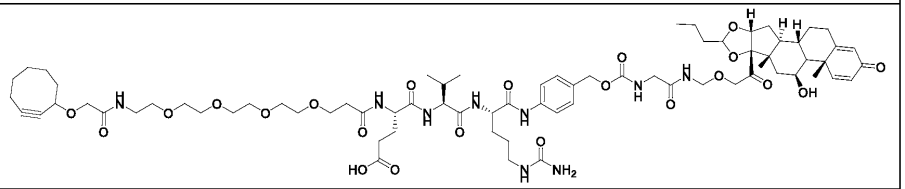
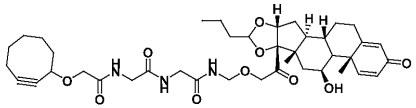
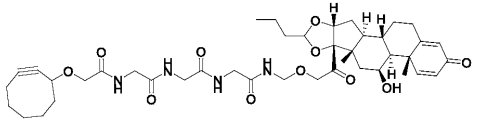
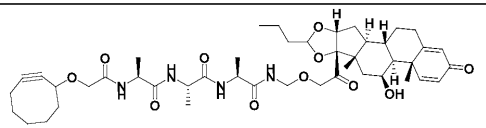
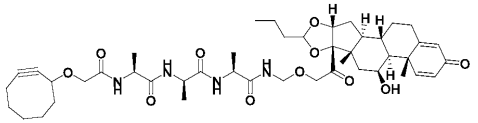
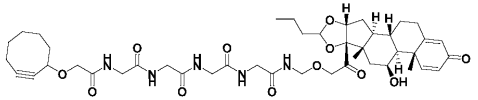
Cpd No.	n	R^2	R^3	R^1	D*-OH	cLogP	FM	PM	HPLC	
									Purez a (%)	Rt (min)
PII-9	1	H			**II (Bud)**	2.20	$C_{31}H_{44}N_2O_7$	556.7	>99	7.87 (B)
PII-10	1	H			**II (Bud)**	2.65	$C_{32}H_{46}N_2O_7$	570.7		
PIII-1	1	H	H	H	**III**	1.29	$C_{28}H_{38}F_2N_2O_7$	552.6	99	6.97 (B)
PIII-4	2	H	H	H	**III**	0.18	$C_{30}H_{41}F_2N_3O_8$	609.7	99	6.95 (B)
PII-11	1	Me	Me	H	**II (Bud)**	2.38	$C_{30}H_{44}N_2O_7$	544.7	>99	7.62 (B)
PII-12	1			H	**II (Bud)**	2.43	$C_{31}H_{44}N_2O_7$	556.7	>99	8.05, 8.12 (B)
PII-13	1	H			**II (Bud)**	2.65	$C_{32}H_{46}N_2O_7$	570.7	99	9.93 (B)
PIII-5	1	Me	H	H	**III**	1.86	$C_{29}H_{40}F_2N_2O_7$	566.6		
PIV	1	H	H	H	**IV**	5.25	$C_{39}H_{52}N_4O_6$	672.9	99	7.83 (B)

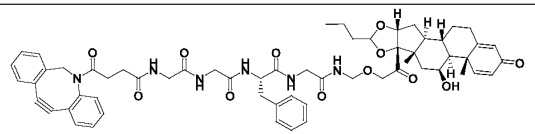
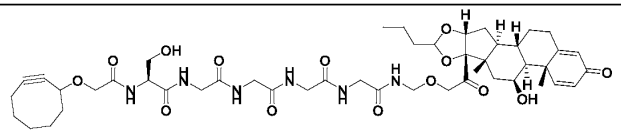
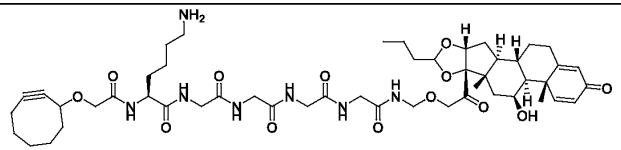
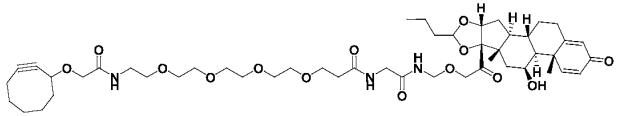
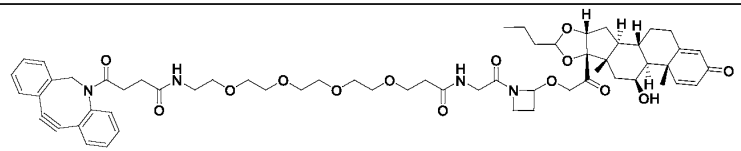
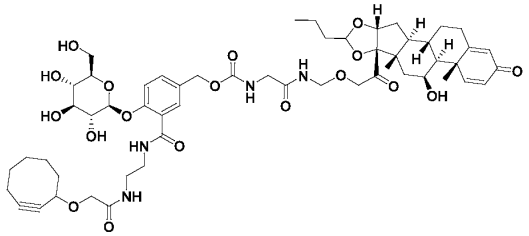
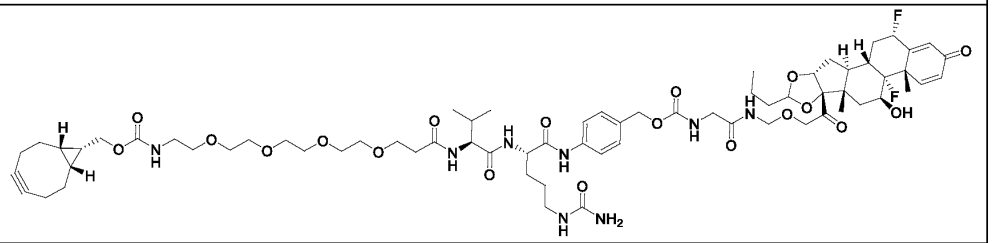
Tabla 3a. Lista de profármacos de enlazador-N-C-O-esteroide

Comp#	P	Nombre	Estructuras
L1-PI	**PI**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PI**	
L1-PII-1	**PII-1**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-1**	
L1-PII-2	**PII-2**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-2**	
L1-PII-3	**PII-3**	DIBAC-PEG_4-vcPAB-F-$NHCH_2$-**Bud**	
L1-PII-4	**PII-4**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-4**	
L1-PII-5	**PII-5**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-5**	

L1-PII-6	**PII-6**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-6**	
L1-PII-7	**PII-7**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-7**	
L1-PII-8	**PII-8**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-8**	
L1-PII-9	**PII-9**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-9**	
L1-PII-10	**PII-10**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-10**	
L1-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PIII-1**	
L2-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-PEG4-Glu-vcPAB-**PIII-1**	

L3-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-PEG4-GGF-**PIII-1**	
L4-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-GGF-**PIII-1**	
L5-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-SGGG-**PIII-1**	
L1-PIII-4	**PIII-4**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PIII-4**	
L6-PII-9	**PII-9**	DIBAC-suc-PEG4-**PII-9**	
L7-PII-1	**PII-1**	DIBAC-suc-**PII-1**	
L4-PI	**PI**	DIBAC-GGFG-$NHCH_2$-**Dex**	

L1-PII-11	**PII-11**	DIBAC-PEG_4-vcPAB-A-$NMeCH_2$-**Bud**	
L1-PII-12	**PII-12**	DIBAC-PEG_4-vcPAB-amino-piperidinona-CH_2-**Bud**	
L8-PII-1	**PII-1**	COT-PEG_4-EvcPAB-G-$NHCH_2$-**Bud**	
L9-PII-1	**PII-1**	COT-GG-$NHCH_2$-**Bud**	
L10-PII-1	**PII-1**	COT-GGG-$NHCH_2$-**Bud**	
L11-PII-2	**PII-2**	COT-AAA-$NHCH_2$-**Bud**	
L12-PII-2	**PII-2**	COT-A^{d}AA-$NHCH_2$-**Bud**	
L13-PII-1	**PII-1**	COT-GGGG-$NHCH_2$-**Bud**	

L14-PII-1	**PII-1**	DIBAC-GGFG-$NHCH_2$-**Bud**	
L15-PII-1	**PII-1**	COT-SGGGG-$NHCH_2$-**Bud**	
L16-PII-1	**PII-1**	COT-KGGGG-$NHCH_2$-**Bud**	
L17-PII-1	**PII-1**	COT-PEG_4-G-$NHCH_2$-**Bud**	
L6-PII-13	**PII-13**	DIBAC-PEG_4-G-Azetidina-**Bud**	
L18-PII-1	**PII-1**	COT-EDA-(GLC)PAB-G-$NHCH_2$-**Bud**	
L19-PIII-1	**PIII-1**	BCN-PEG_4-vcPAB-G-$NHCH_2$-**III**	

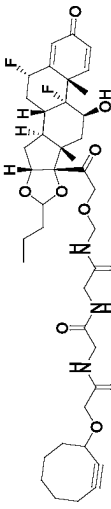
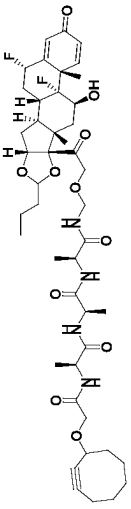
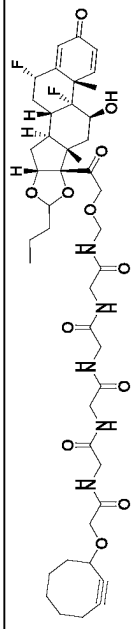
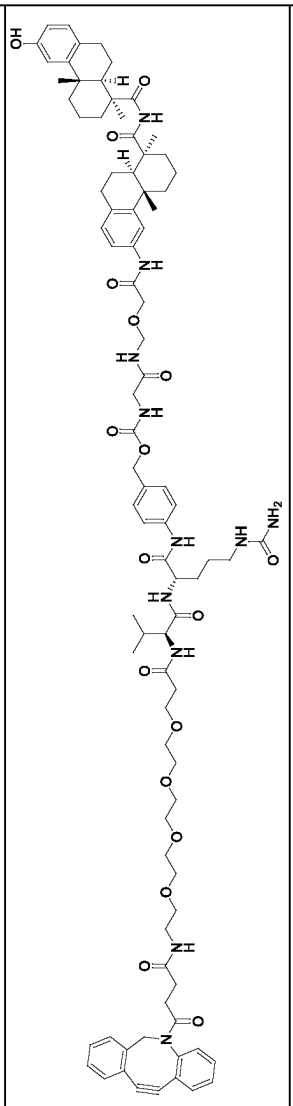
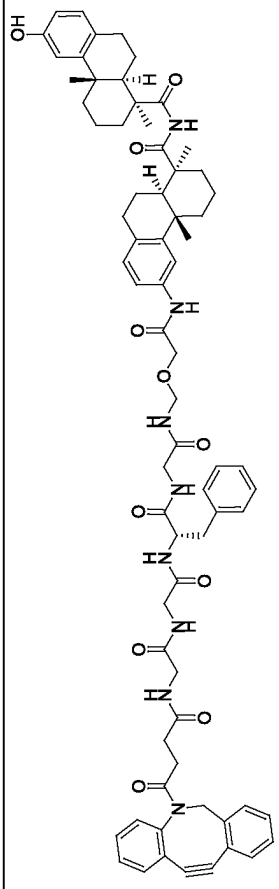
L9-PIII-1	**PIII-1**	COT-GG-NHCH$_2$-**III**	
L12-PIII-5	**PIII-5**	COT-A^{d}AA-NHCH$_2$-**III**	
L13-PIII-1	**PIII-1**	COT-GGGG-NHCH$_2$-**III**	
L1-PIV	**PIV**	DIBAC-PEG$_4$-vcPAB-G-NHCH$_2$-**IV**	
L14-PIV	**PIV**	DIBAC-GGFG-NHCH$_2$-**IV**	

Tabla 3b. Propiedades de enlazador-N-C-O-glucocorticoides

Comp#	P	Nombre	cLogP	FM	PM	HPLC	
						Pureza (%)	Rt (min)[1]
L1-PI	**PI**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PI**	2.60	$C_{74}H_{96}FN_9O_{18}$	1418.6	97	7.71
L1-PII-1	**PII-1**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-1**	3.65	$C_{77}H_{101}N_9O_{19}$	1456.7	96	8.07
L1-PII-2	**PII-2**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-2**	4.22	$C_{78}H_{103}N_9O_{19}$	1470.7	95	8.27
L1-PII-3	**PII-3**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-3**	5.87	$C_{84}H_{107}N_9O_{19}$	1546.8	96	8.70
L1-PII-4	**PII-4**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-4**	2.54	$C_{79}H_{104}N_{10}O_{20}$	1513.8	98	7.94
L1-PII-5	**PII-5**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-5**	3.68	$C_{81}H_{108}N_{10}O_{20}$	1541.8	>99	8.15
L1-PII-6	**PII-6**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-6**	4.51	$C_{79}H_{105}N_9O_{19}$	1484.8	>99	8.61, 8.71
L1-PII-7	**PII-7**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-7**	5.65	$C_{84}H_{107}N_9O_{19}$	1546.8	97	8.89, 8.96
L1-PII-8	**PII-8**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-8**	3.87	$C_{78}H_{103}N_9O_{19}$	1470.7	>99	8.41
L1-PII-9	**PII-9**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-9**	4.26	$C_{80}H_{105}N_9O_{19}$	1496.8	>99	8.78
L1-PII-10	**PII-10**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-10**	4.71	$C_{81}H_{107}N_9O_{19}$	1510.8		
L1-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PIII-1**	3.35	$C_{77}H_{99}F_2N_9O_{19}$	1492.7	>99	7.99

L2-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-PEG4-Glu-vcPAB-**PIII-1**	1.98	$C_{82}H_{106}F_2N_{10}O_{22}$	1621.8	97	7.23
L3-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-PEG4-GGF-**PIII-1**	1.96	$C_{71}H_{87}F_2N_7O_{17}$	1348.5	97	8.57
L4-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-GGF-**PIII-1**	3.01	$C_{60}H_{66}F_2N_6O_{12}$	1101.2	96	9.08
L5-PIII-1	**PIII-1**	DIBAC-suc-SGGG-**PIII-1**	-1.90	$C_{58}H_{68}F_2N_8O_{15}$	1155.2	>99	7.78
L1-PIII-4	**PIII-4**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PIII-4**	2.25	$C_{79}H_{102}F_2N_{10}O_{20}$	1549.7	98	7.94
L6-PII-9	**PII-9**	DIBAC-suc-PEG4-**PII-9**	3.96	$C_{61}H_{78}N_4O_{14}$	1091.3	99	9.04
L7-PII-1	**PII-1**	DIBAC-suc-**PII-1**	4.40	$C_{47}H_{53}N_3O_9$	804.0	98	9.30, 9.49
L4-PI	**PI**	DIBAC-GGFG-$NHCH_2$-**Dex**	2.26	$C_{57}H_{63}FN_6O_{11}$	1027.2	>99	8.24
L1-PII-11	**PII-11**	DIBAC-PEG_4-vcPAB-A-$NMeCH_2$-**Bud**	4.44	$C_{79}H_{105}N_9O_{19}$	1484.8	98	8.23
L1-PII-12	**PII-12**	DIBAC-PEG_4-vcPAB-amino-piperidinone-CH_2-**Bud**	4.49	$C_{80}H_{105}N_9O_{19}$	1496.8		8.57
L8-PII-1	**PII-1**	COT-PEG_4-EvcPAB-G-$NHCH_2$-**Bud**	2.02	$C_{73}H_{107}N_9O_{22}$	1462.7	99	6.73
L9-PII-1	**PII-1**	COT-GG-$NHCH_2$-**Bud**	2.55	$C_{40}H_{55}N_3O_{10}$	737.9	99	8.45
L10-PII-1	**PII-1**	COT-GGG-$NHCH_2$-**Bud**	1.45	$C_{42}H_{58}N_4O_{11}$	794.9	>99	7.96
L11-PII-2	**PII-2**	COT-AAA-$NHCH_2$-**Bud**	3.15	$C_{45}H_{64}N_4O_{11}$	837.0	>99	8.36, 8.40
L12-PII-2	**PII-2**	COT-A^{d}AA-$NHCH_2$-**Bud**	3.15	$C_{45}H_{64}N_4O_{11}$	837.0	>99	8.21, 8.24
L13-PII-1	**PII-1**	COT-GGGG-$NHCH_2$-**Bud**	0.34	$C_{44}H_{61}N_5O_{12}$	852.0	99	7.86
L14-PII-1	**PII-1**	DIBAC-GGFG-$NHCH_2$-**Bud**	3.31	$C_{60}H_{68}N_6O_{12}$	1065.2	>99	8.97
L15-PII-1	**PII-1**	COT-SGGGG-$NHCH_2$-**Bud**	-1.24	$C_{47}H_{66}N_6O_{14}$	939.1	98	7.56
L16-PII-1	**PII-1**	COT-KGGGG-$NHCH_2$-**Bud**	-0.53	$C_{50}H_{73}N_7O_{13}$	980.2	99	6.57
L17-PII-1	**PII-1**	COT-PEG_4-G-$NHCH_2$-**Bud**	2.60	$C_{49}H_{73}N_3O_{14}$	928.1	>99	8.73

L6-PII-13	**PII-13**	DIBAC-PEG_4-G- Azetidine-**Bud**	3.88	$C_{60}H_{76}N_4O_{14}$	1077.3	>99	10.01
L18-PII-1	**PII-1**	COT-EDA-(GLC)PAB-G-$NHCH_2$-**Bud**	1.53	$C_{55}H_{74}N_4O_{18}$	1079.2		8.39
L19-PIII-1	**PIII-1**	BCN-PEG_4-vcPAB-G-$NHCH_2$-**III**	3.23	$C_{69}H_{98}F_2N_8O_{19}$	1381.6	>99	8.04
L9-PIII-1	**PIII-1**	COT-GG-$NHCH_2$-**III**	2.26	$C_{40}H_{53}F_2N_3O_{10}$	773.9	>99	9.52
L12-PIII-5	**PIII-5**	COT-A^{d}AA-$NHCH_2$-**III**	2.86	$C_{45}H_{62}F_2N_4O_{11}$	873.0	97	8.31
L13-PIII-1	**PIII-1**	COT-GGGG-$NHCH_2$-**III**	0.05	$C_{44}H_{59}F_2N_5O_{12}$	888.0	>99	7.90
L1-PIV	**PIV**	DIBAC-PEG_4-vcPAB-G-$NHCH_2$-**IV**	4.33	$C_{71}H_{97}N_9O_{15}$	1316.6	97	8.38
L14-PIV	**PIV**	DIBAC-GGFG-$NHCH_2$-**IV**	7.10	$C_{71}H_{80}N_8O_{11}$	1221.4	>99	8.88

1. Todas las enlazador-cargas útiles se probaron en HPLC usando el método B; para los compuestos que contienen dos centros quirales, se observaron dos picos representativos mediante LCMS.

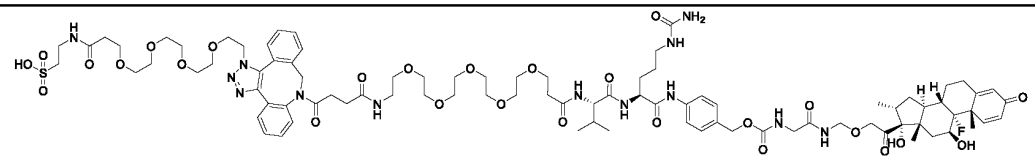
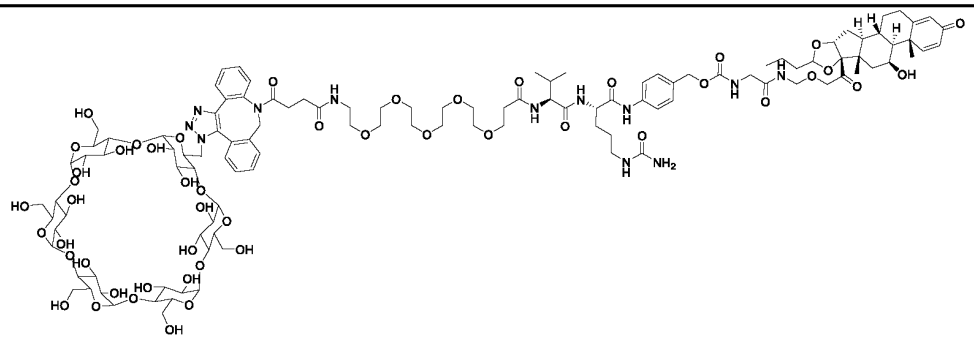
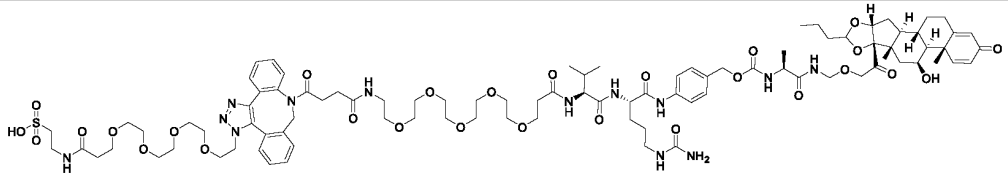
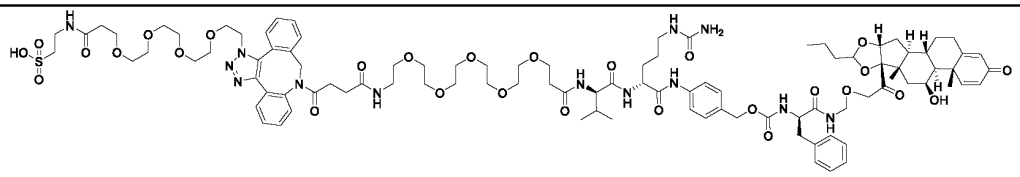
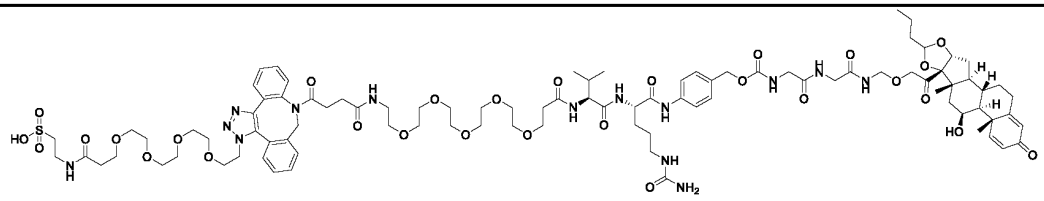
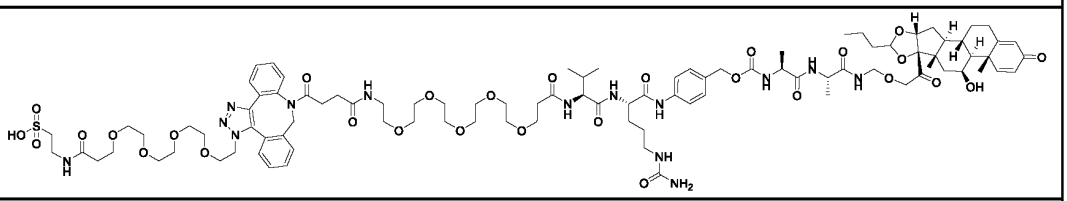
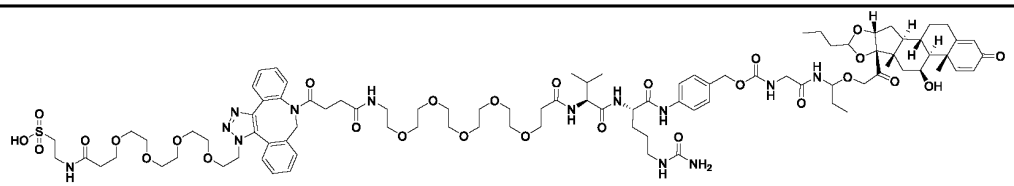
Tabla 3c. Escisión de enlazador-N-C-O-glucocorticoides

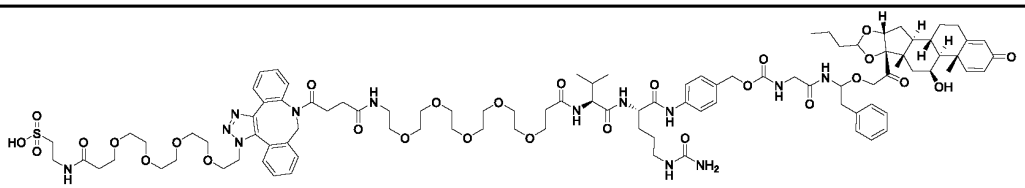
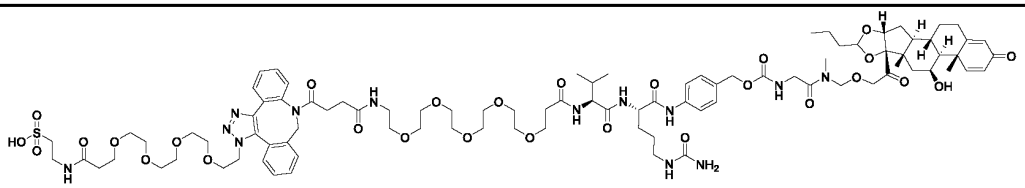
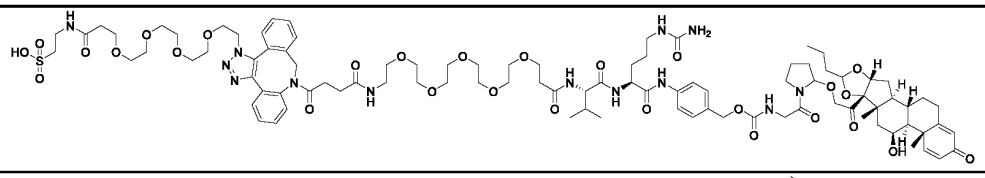
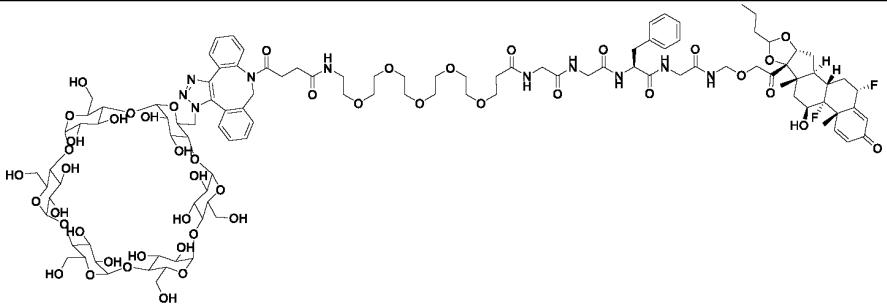
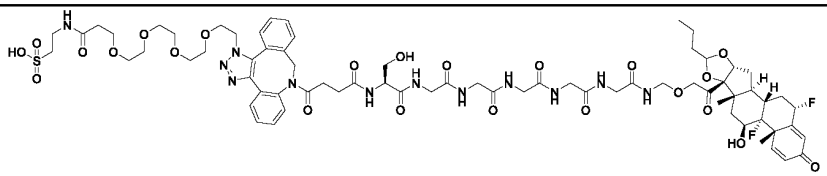
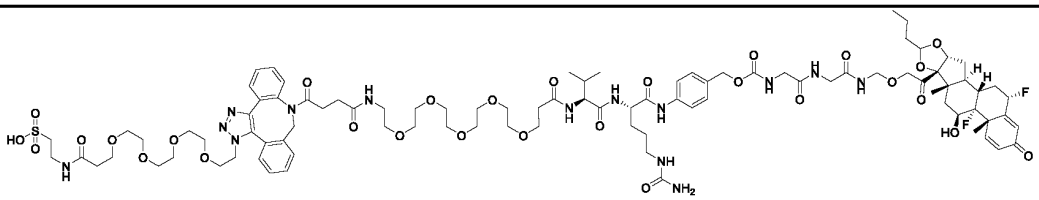
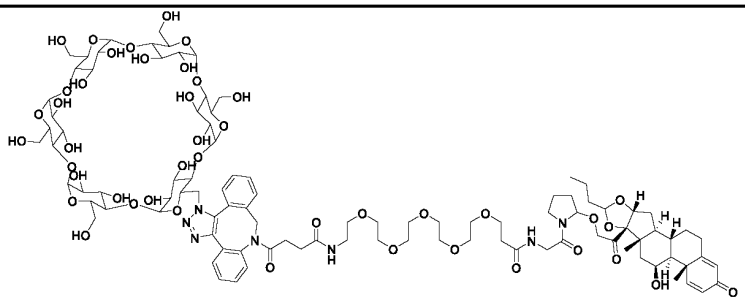
Enlazador-cargas útiles inactivados	**Azidas**	**Enlazador-cargas útiles**	**HPLC Rt (min)**	**m/z**	**Solubilidad (mg/mL)**
Q1L1-PI	taurina-PEG4-azida	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PI**	1.74 (B) [LCMS]	712.8 [(M-Bud)/2+H]	>1

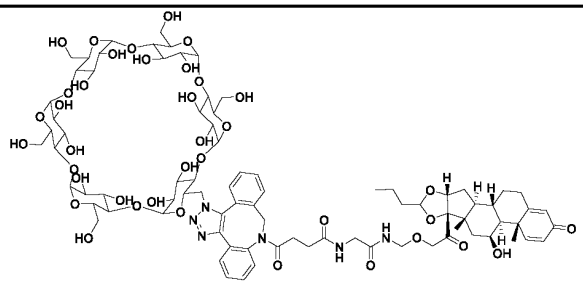
Q2L1-PII-1	CD-N_3	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-1**	6.76 (B)	819.0 (M/3+H)	>1
Q1L1-PII-2	taurina-PEG4-azida	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-2**	6.83 (B)	623.8 (M/3+H), 720.0 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-3	taurina-PEG4-azida	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-3**	7.21 (B)	757.8 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-4	taurina-PEG4-azida	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-4**	6.65 (B)	741.5 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-5	taurina-PEG4-azida	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-5**	6.82 (B)	755.5 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-6	taurina-PEG4-azida	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-6**	6.99, 7.05 (B)	726.7 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-7	taurina-PEG4-azida	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-7**	8.21, 8.27 (B)	648.0 (M/3+H),	>1

				758.0 [(M-Bud)/2+H]	
Q1L1-PII-8	taurina-PEG4-azida	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-8**	6.92 (B)	935.0 (M/2+H), 720.0 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-9	taurina-PEG4-azida	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-9**	7.03 (B)	732.8 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PIII-4	taurina-PEG4-azida	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PIII-4**	6.68 (B)	741.4 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q2L3-PIII-1	CD-N_3	DIBAC-suc-PEG4-GGF-**PIII-1**	6.88 (B)	940.5 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L5-PIII-1	taurina-PEG4-azida	DIBAC-suc-SGGG-**PIII-1**	6.24 (B)	1087.3 (M-Bud)	>1
Q2L6-PII-9	CD-N_3	DIBAC-suc-PEG4-**PII-9**	6.94 (B)	1067.6 (M/2+Na),	>1
Q2L7-PII-1	CD-N_3	DIBAC-suc-**PII-1**	6.74 (B)	901.7 (M/2+H)	>1

Tabla 3d. Estructuras de enlazador-N-C-O-glucocorticoides desactivados

QLP#	Estructuras
Q1L1-PI	
Q2L1-PII-1	
Q1L1-PII-2	
Q1L1-PII-3	
Q1L1-PII-4	
Q1L1-PII-5	
Q1L1-PII-6	

Q1L1-PII-7	
Q1L1-PII-8	
Q1L1-PII-9	
Q2L3-PIII-1	
Q1L5-PIII-1	
Q1L1-PIII-4	
Q2L6-PII-9	

Q2L7-PII-1	

Abreviaturas

ADC	Conjugado anticuerpo-fármaco
Anticuerpo aglicosilado	Anticuerpo que no tiene glucano
ac.	Acuoso
Boc	N-*terc*-butoxicarbonilo
BupH	Thermo Scientific Prod # 28372, que contiene fosfato de sodio 100 mM y cloruro de sodio 150 mM, libre de potasio, el pH se ajustó de 7.2 a 7.6-7.8 MQ, a menos que se indique lo contrario.
COT	Ciclooctinol
CD	ciclodextrina
Da	Dalton
DAR	Relación de fármaco a anticuerpo
DCM	Diclorometano
DIBAC	Dibenz[b,f]azocina, 11,12-dideshidro-5,6-dihidro-
DIBAC-Suc	Ácido dibenz[b,f]azocina-5(6H)-butanoico, 11,12-dideshidro

DIBACT	3H-Benzo[c]-1,2,3-triazolo[4,5-e][1]benzazocina, 8,9-dihidro-
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EC	Comisión enzimática
ELSD	Detector de dispersión de luz por evaporación
Equiv.	Equivalente
ESI	Ionización por electroaspersión
g	Gramo
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HC	Cadena pesada de inmunoglobulina
HEK	Riñón embrionario humano (células)
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
h, hr, o hrs	Horas
LC	Cadena ligera de inmunoglobulina
LCh	Cromatografía líquida
MALDI	Desorción/ionización láser asistida por matriz
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitros
mmh	Etiqueta de myc-myc-hexahistidina

µL	microlitros
mM	milimolar
µM	micromolar
MS	Espectrometría de masas
MSD	Detector de masa selectiva
MW	Peso molecular
NHS	N-hidroxisuccinimida
nM	nanomolar
NMR	Resonancia magnética nuclear
PAB	Para-aminobenciloxi (carbonilo)
PBS	Regulador de pH de fosfato de sodio 10 mM y cloruro de sodio 150 mM
PBSg	Fosfato 10 mM, cloruro de sodio 150 mM, glicerol al 5%
PEG	Polietilenglicol
ppm	Partes por millón (desplazamiento químico)
PPTS	*p*-toluensulfonato de piridinio
RP	Fase invertida
RT o rt	Temperatura ambiente
Sat.	Saturado
SDS-PAGE	Electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio
SEC	Cromatografía de exclusión por tamaño

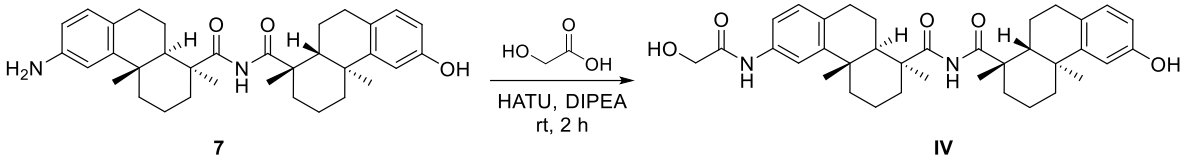
Suc	Ácido succínico
TA, rt	Temperatura ambiente
TCEP	Clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TG	Transglutaminasa
THF	Tetrahidrofurano
TOF	Tiempo de vuelo
UPLC	Cromatografía líquida de ultra rendimiento
UV	Ultravioleta
VC	Valina-citrulina

Síntesis de fármaco/carga útil D*-OH

[00346] La dexametasona I y la budesonida II son fármacos esteroides disponibles comercialmente (**D***-OH). La 6,11-2F-budesonida III se reporta en el documento WO 2018/213077 A1. El agonista IV de LXR se sintetizó a partir del agonista 7 de LXR (el agonista 7 de LXR se reporta en los documentos WO 2018/213077 A1 y WO 2018/213082 A1), como se muestra a continuación.

(1S,4a*S*,10a*R*)-*N*-[(1S,4aS,10a*R*)-6-(2-Hidroxiacetamido)-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carbonil]-6-hidroxi-1,4a-dimetil-

1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carboxamida (IV)



[00348] A una solución de 7 (10 mg, 19 µmol, ver WO 2018213082 A1) en DMF (2 mL) se le añadieron HATU (14 mg, 38 µmol) y DIPEA (9.8 mg, 76 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición de ácido glicólico (1.7 mg, 23 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, que se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar el compuesto **IV** (5.7 mg, rendimiento del 51%) en forma de un sólido blanco. ESI m/z: 587 $(M + 1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.46 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.93-2.66 (m, 4H), 2.37-2.06 (m, 6H), 2.03-1.75 (m, 4H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.36-1.20 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm.

[00349] La mayoría de las cargas útiles se sintetizaron de acuerdo con la figura 1, excepto las cargas útiles **PII-9** figura 2 y figura 2A; y **PII-10** figura 2. Los intermedios **5a** y **6a** se sintetizaron como se describe en el documento WO 2015/155998

A1.

Figura 1 Dipéptidos de partida 3a-h

3a: Fmoc-Gly-Gly-OH, CAS: 35665-38-4

3b: Fmoc-Ala-Gly-OH, CAS: 116747-54-7

3c: Fmoc-Phe-Gly-OH, CAS: 169624-67-3

3d: Fmoc-Gly-Abu-OH, CAS: 2171191-91-4

3e: Fmoc-Gly-Phe-OH, CAS: 117370-45-3

3f: Fmoc-Gly-Sar-OH, CAS: 1499188-24-7

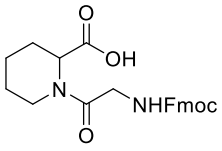
3g y **3j**: Fmoc-Gly-Pro-OH, CAS: 212651-48-4

3g1: Fmoc-Ala-Sar-OH, CAS: 2171221-36-4

3h1: Fmoc-(*R,S*)-3-amino-1-carboximetil-valerolactama, CAS: 209163-25-7

3i: Ácido Fmoc-Gly-2-azetidincarboxílico, 2171729-15-8

[00350] **Ácido1-(2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}acetil)piperidin-2-carboxílico (3h,Fmoc-Gly-Pip-OH)**



[00351] A una mezcla de ácido pipecolínico (0.59 g, 4.6 mmol) y Fmoc-Gly-OSu (1.80 g, 4.6 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió DIPEA (1.8 g, 14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. durante 2 horas, que se controló mediante LCMS. La

mezcla resultante se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar el compuesto **3h** (1.0 g, 53% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ESI m/z: 409 $(M + 1)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H), 4.32-4.21 (m, 4H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 4H) ppm.

Síntesis de intermedios 4

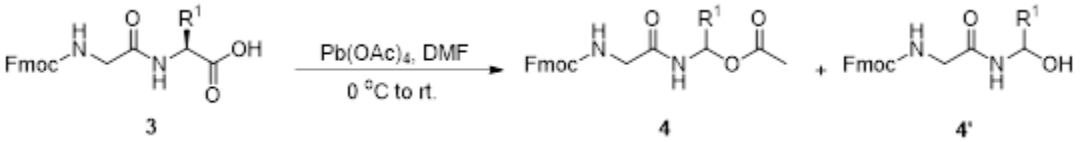
Procedimiento general A para intermedios 4

[00351] A una mezcla de péptido 3 (1.0 equiv.) En THF (30 mL por gramo de 3) y tolueno (10 mL por gramo de 3) se le añadieron piridina (1.2 equiv.) y tetraacetato de plomo (1.2 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 80°C y se controló mediante LCMS. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío o se diluyó directamente con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-10% en éter de petróleo) para dar el compuesto 4 (rendimiento 67-67%) en forma de un sólido blanco.

Procedimiento general B para intermedios 4

[00352] A una mezcla de péptido 3 (1.0 equiv.) en DMF seca (2 mL por gramo de 3) se le añadió tetraacetato de plomo (1.2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5-30 minutos y se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y el filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-10% en éter de petróleo) para dar el compuesto 4 (rendimiento 48-78%) como un sólido blanco.

Tabla 3e. Resultados de los intermedios 4 con diferentes sustituyentes R^1



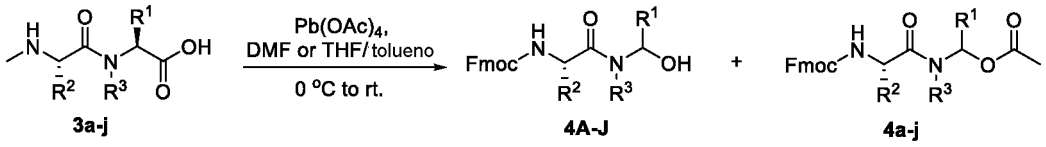
3 4 4'

Entrada	R^1	Rendimiento separado (%)	Tiempo de reacción (h)	Contenido en LCMS (%)		
				Material de partida 3	Producto secundario 4'	Producto deseado 4
1	H	40	1	70	10	20
			5	30	20	**50**
2	Me	0	1	90	10	Traza

			5	0	>95	Traza
3	Et	Crudo*	1	10	40	**50**
			5	0	85	Traza
4	Bn	48	1	80	0	20
			5	10	10	**80**
5	Ph	0	1	0	75	0

* El acetato se hidrolizó fácilmente durante la purificación.

Tabla 4. Resumen de la síntesis de intermedios 4



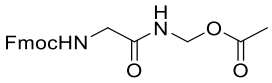
Entrada	**R^2**	**R^3**	**R^1**	**Rendimiento separado (%)**	**Tiempo de reacción (h)**	**Contenidos de mezcla de reacción en LCMS (%)**		
						Material de partida 3	**Alcohol 4A-J**	**Acetato 4a-j**
a/A	H	H	H	40	1	70	10	20
					5	30	20	**50**
				67	5	0	20	**70**
b/B	Me	H	H	78	1	0	0	**74**
c/C	Bn	H	H	30	0.5	0	0	**80**
d/D	H	H	Et	Crude[1]	1	10	40	**50**
					5	0	85	Trace
e/E	H	H	Bn	48	1	80	0	20

					5	10	10	**80**
f/F	H	Me	H	19 (crude)[1]	1	0	20	**70**
g/G	Me	Me	H	53	3	0	0	**66**
h/H			H	15	2	5	25	**47**
i/I	H			54	1	0	0	**69**
j/J	H			53[2]	4	0	**74**	0

1. El acetato se hidrolizó fácilmente y se contaminó con alcohol.

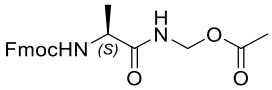
2. El rendimiento de alcohol **4J**.

[00353] **Acetato de (2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)acetamido)metilo (4a) (CAS: 1599440-06-8)**



Siguiendo el procedimiento general A para intermediario **4**, o la síntesis reportada en *Tetrahedron* 74 (**2018**) 1951-1956, el compuesto **4a** (3.0 g, 67% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 391 $(M + 23)^+$.

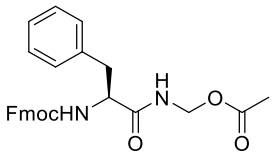
[00354] **Acetato de [(2*S*)-2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}propanamido]metilo (4b)**



Siguiendo el procedimiento general B para

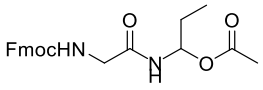
intermediario **4**, el compuesto **4b** (30 mg, 78% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 405 $(M + 23)^+$.

[00355] **Acetato de [(2*S*)-2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}-3-phenilpropanamido]metilo (4c)**



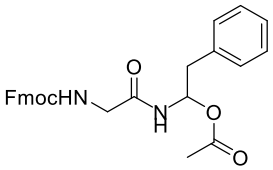
Siguiendo el procedimiento general B para intermediario **4**, el compuesto **4c** (0.31 g, 30% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 481 $(M + 23)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.14 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.64 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 6H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.00 (s, 3H) ppm.

[00356] **Acetato de 1-(2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}acetamido)propilo (4d)**



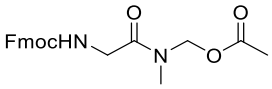
Siguiendo el procedimiento general B para intermediario **4**, el compuesto crudo **4d** (0.35 g) fue obtenido, y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ESI m/z: 419 $(M + 23)^+$.

[00357] **Acetato de 1-(2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}acetamido)-2-feniletilo (4e)**



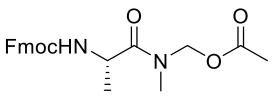
Siguiendo el procedimiento general B para intermediario **4**, el compuesto **4e** (0.30 g, 48% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 481 $(M + 23)^+$.

[00358] **Acetato de (2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}-*N*-metilacetamido)metilo (4f)**



Siguiendo el procedimiento general B para intermediario **4**, el compuesto crudo **4f** (0.40 g, 19% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco, que estaba contaminado con el alcohol producto de hidrólisis después de la purificación. La mezcla se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. ESI m/z: 405 $(M + 23)^+$.

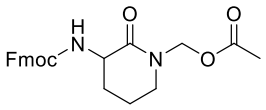
[00359] **Acetato de [(2*S*)-2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}-*N*-metilpropanamido]metilo (4g)**



Siguiendo el procedimiento general B para intermediario **4**, el compuesto crudo **4g** (0.44 g, 53% de

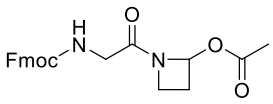
rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco después de la purificación mediante prep-HPLC. ESI m/z: 419 $(M + 23)^+$.

[00360] **Acetato de (3-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}-2-oxopiperidin-1-il)metilo (4h)**



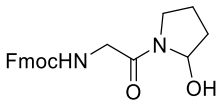
Siguiendo el procedimiento general B para intermediario **4,** el compuesto crudo **4h** (0.10 g, 15% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 431 $(M + 23)^+$.

[00361] **Acetato de 1-(2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}acetil)azetidin-2-ilo (4i)**



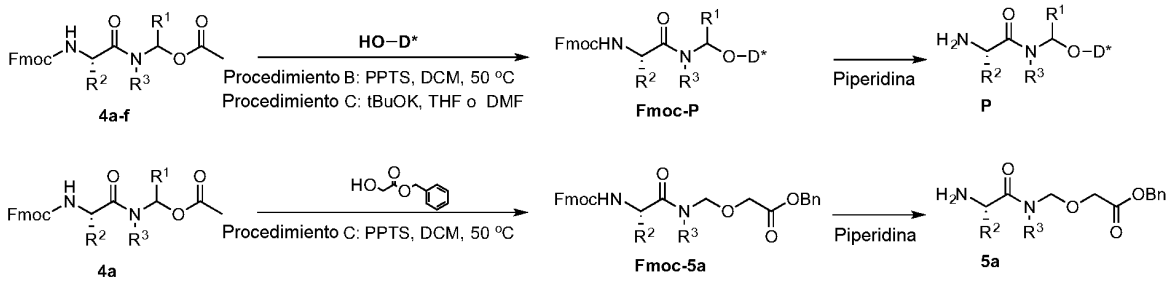
Siguiendo el procedimiento general B para intermediario **4,** el compuesto crudo **4i** (0.18 g, 47% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 395 $(M + 1)^+$.

[00362] ***N*-[2-(2-Hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (4J)**



Siguiendo el procedimiento general B para intermediario **4**, el compuesto crudo **4J** (50 mg, 53% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. No se obtuvo intermediario de acetato. ESI m/z: 389 $(M + 23)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.86 (br s, 1H), 5.48 (d, J = 4.0 Hz, 0.25H), 5.39 (d, J = 4.0 Hz, 0.75H), 4.33-4.18 (m, 3H), 3.96 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 3.75 (d, J = 6.0 Hz, 0.5H), 3.59-3.33 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.00-1.59 (m, 4H) ppm.

Síntesis del intermedio 5a y las cargas útiles PI, PII-1, PII-2, PII-3, PII-6, PII-7, PII-8, PII-11, PII-12, PII-13 y PIII-1 (figura 1)



Procedimiento general A para cargas útiles

[00363] Se añadió una mezcla del compuesto 4 (1 equiv.), el alcohol correspondiente (HO-**D*** o glicolato de bencilo) (1 equiv.) y PPTS (0.1 equiv.) en DCM (40 mL por gramo de alcohol) en un tubo sellado de 10 mL. La mezcla se selló y se agitó a

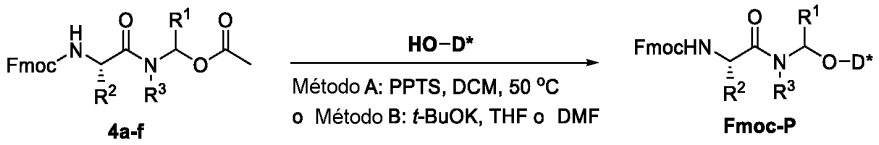
50°C durante la noche y se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente por HPLC prep. Para dar **Fmoc-P** o el intermedio **5a**. Se disolvió **Fmoc-P** en DMF (40 mM). A la solución se le añadió piperidina (4 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora hasta que se eliminó totalmente el Fmoc, según se controló por LCMS. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar la carga útil **P** (rendimiento 4.1-28%) como un sólido blanco.

Procedimiento general B para cargas útiles

[00364] A una solución del compuesto **4** (1.0 equiv.) y el alcohol correspondiente (HO-**D***) (1.0 equiv.) en THF (0.25 M) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (2.0 equiv.) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas hasta que la concentración de **Fmoc-P** permaneciera estática, según se controló por LCMS (ni el compuesto **4** ni el alcohol se consumieron por completo). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se inactivó cuidadosamente con agua a 0°C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 25-70% en éter de petróleo) para dar **Fmoc-P** (que contenía la carga útil **P**), que se disolvió en

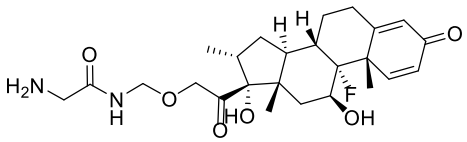
DMF (40 mM). A la solución se le añadió piperidina (4 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que el Fmoc se eliminara por completo, según se controló mediante LCMS. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar la carga útil **P** (rendimiento del 6.7 al 28%) en forma de un sólido blanco.

Tabla 5. Condiciones para la síntesis genérica de cargas útiles



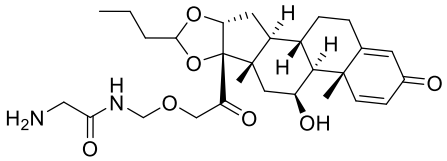
Entrada	Producto **Fmoc-P**	R^2	R^3	R^1	Cpd **4**	HO-**D***	Método	Contenido en LCMS (%)
1	**Fmoc-PI**	H	H	H	**4a**	I (Dex)	A	27
2	**Fmoc-PII-1**	H	H	H	**4a**	II (Bud)	A	40
							B	23
3	**Fmoc-PII-2**	Me	H	H	**4b**	II (Bud)	A	Sin reacción
							B	11
4	**Fmoc-PII-3**	Bn	H	H	**4c**	II (Bud)	B	42
5	**Fmoc-PII-6**	H	H	Et	**4d** (crudo)	II (Bud)	A	25
6	**Fmoc-PII-7**	H	H	Bn	**4e**	II (Bud)	A	Sin reacción
							B	30
7	**Fmoc-PII-8**	H	Me	H	**4f**	II (Bud)	A	15
8	**Fmoc-PIII-1**	H	H	H	**4a**	III	A	42
							B	21

[00365] **2-Amino-*N*-({2-[(1*R*,2*S*,10*S*,11*S*,13*R*,14*R*,15*S*,17*S*)-1-fluoro-14,17-dihidroxi-2,13,15-trimetil-5-oxotetraciclo[8.7.0.0^{2},^{7}.0^{11},^{15}]heptadeca-3,6-dien-14-il]-2-oxoetoxi}metil)acetamida, sal TFA (PI)**



Siguiendo el procedimiento general A para cargas útiles, iniciando a partir del compuesto **4a** y dexametasona, la carga útil **PI** (0.26 g, 18% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco (sal TFA). ESI m/z: 501 $(M + 23)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.14 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 3H), 7.30 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.68-4.52 (m, 3H), 4.17 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.44-2.27 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.62 (q, J = 11.1 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.47-1.29 (m, 2H), 1.15-0.99 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

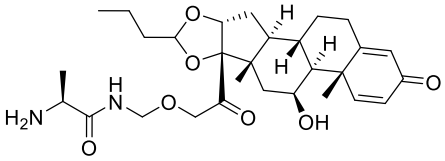
[00366] **2-Amino-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)acetamida (PII-1)**



Siguiendo el procedimiento general B para cargas útiles, iniciando a partir del compuesto **4a** y budesonida, la carga útil **PII-1** (50 mg, 28% de rendimiento) se obtuvo como un

sólido blanco. ESI m/z: 517 $(M + 1)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08- 8.04 (m, 1H), 7.30 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.20-5.18 (m, 1H), 4.95-4.60 (m, 3H), 4.60-4.25 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.35- 2.32 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 2.00-1.50 (m, 7H), 1.46 (s, 3H), 1.46-1.25 (m, 2H), 1.15- 1.00 (m, 2H), 1.00- 0.80 (m, 6H) ppm.

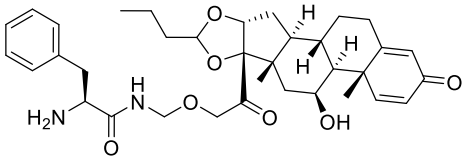
[00367] **(2*S*)-2-Amino-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)propanamida, sal TFA (PII-2)**



Siguiendo el procedimiento general B para cargas útiles, iniciando a partir del compuesto **4b** y budesonida, la carga útil **PII-2** (6.0 mg, 6.7% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco (sal TFA). ESI m/z: 531 $(M + 1)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.12-8.92 (m, 1H), 7.33 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.59 (br s, 2H), 6.17 (dd, J = 10.1 and 1.6 Hz, 1H)), 5.92 (s, 1H), 5.17 (t, J = 4.7 Hz, 0.3H), 5.03 (d, J = 7.2 Hz, 0.3H), 4.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.2 Hz, 0.7H), 4.70-4.54 (m, 3H), 4.49 (d, J = 18.6 Hz, 0.7H), 4.30 (s, 1H), 4.23 (d, J = 18.8 Hz, 0.7H), 4.17 (d, J = 18.5 Hz, 0.3H), 3.68-

3.57 (m, 1H), 3.01-3.00 (m, 1H), 2.36-2.25 (m 1H), 2.15-1.92 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.68-1.41 (m, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.15-0.91 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H) ppm.

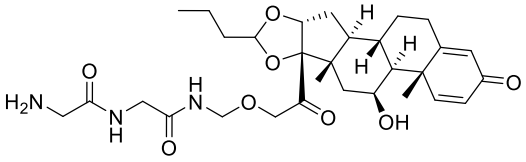
[00368] **(2*S*)-2-Amino-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)-3-fenilpropanamida, sal TFA (PII-3)**



Siguiendo el procedimiento general B para cargas útiles, iniciando a partir del compuesto **4c** y budesonida, la carga útil **PII-3** (84 mg, 21% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco (sal TFA). ESI m/z: 607 $(M + 1)^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.40-7.13 (m, 6H), 6.17 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.17 (t, *J* = 4.7 Hz, 0.4H), 5.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.4H), 4.77(s, 1H), 4.73 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.6H), 4.68-4.53 (m, 2.8H), 4.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.4H), 4.44 (s, 0.4H), 4.31 (br s, 1H), 4.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.6H), 4.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.4H), 3.52-3.36 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.16-1.92 (m, 3H), 1.88-1.64 (m, 4H), 1.63-1.48 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.381 (s, 1.8H), 1.376 (s, 1.2H), 1.36-1.23 (m, 2H), 1.18-0.91 (m,

2H), 0.90-0.75 (m, 6H) ppm.

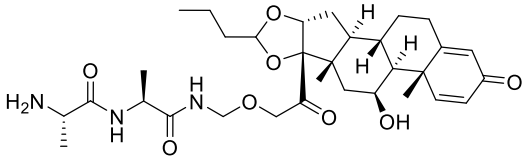
[00369] **2-Amino-*N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}acetamida (PII-4)**



A una solicitud del compuesto **PII-1** (52 mg, 0.10 mmol) en DMF (2.0 mL) se añadieron DIPEA (40 mg, 0.31 mmol), Fmoc-Glicina (30 mg, 0.10 mmol) y HATU (50 mg, 0.13 mmol), respectivamente, a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y se controló mediante LCMS. Después, a la solución se le añadió piperidina (43 mg, 0,50 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una hora hasta que se eliminó el Fmoc, que se controló mediante LCMS. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (acetonitrilo al 0-100% en bicarbonato de amonio acuoso (0.08%) para dar el compuesto **PII-4** (50 mg, 91% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 574 $(M + 1)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.71 (t, J = 6.7 Hz, 0.5H), 8.70 (t, J = 6.7 Hz, 0.5H), 8.20 (br s, 1H), 7.314 (d, J = 10 Hz, 0.5H), 7.307 (d, J = 10 Hz, 0.5H), 6.17 (dd, J = 10 and 3.2 Hz, 0.5H), 6.16 (dd, J = 10 and 1.7 Hz, 0.5H), 5.92 (s, 1H), 5.17 (t, J = 4.8 Hz,

0.5H), 5.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.5H), 4.81 (s, 1H), 4.72 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.5H), 4.62-4.56 (m, 2.5H), 4.51 (d, *J* = 18.9 Hz, 0.5H), 4.47 (d, *J* = 18.6 Hz, 0.5H), 4.30 (s, 1H), 4.20 (d, *J* = 18.9 Hz, 0.5H), 4.16 (d, *J* = 18.6 Hz, 0.5H), 3.74 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 2.5H), 1.77-1.70 (m, 2.5H), 1.60-1.39 (m, 5H), 1.383 (s, 0.5H), 1.377 (s, 0.5H), 1.36-1.23 (m, 4H), 1.11-0.92 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 7H) ppm.

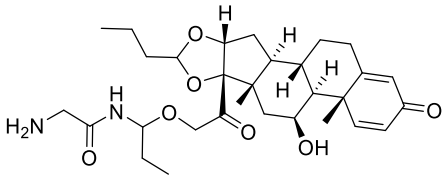
[00370] **(2*S*)-2-[(2*S*)-2-Aminopropanamido]-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)propanamida, sal TFA (PII-5)**



Siguiendo un procedimiento similar al usado para **PII-4**, la carga útil **PII-5** (10 mg, 44% de rendimiento, sal TFA) fue obtenida a partir de **PII-2** y Fmoc-Alanina. ESI m/z: 602.2 $(M + 1)^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.85 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.6H), 8.84 (t, *J* = 5.8 Hz, 0.4H), 8.46 (s, 1H), 7.321 (d, *J* = 10.1 Hz, 0.6H), 7.320 (br s, 3H), 7.313 (d, *J* = 10.1 Hz, 0.4H), 6.170 (dd, *J* = 10.1 and 1.6 Hz, 0.6H), 6.166 (dd, *J* = 10.1 and 1.6 Hz, 0.4H), 5.92 (s, 1H), 5.17 (t, *J* = 4.8 Hz, 0.4H), 5.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.4H), 4.764 (s, 0.4H), 4.756 (s, 0.6H), 4.73-

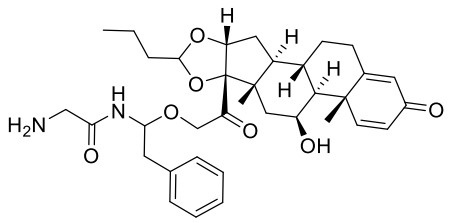
4.62 (m, 1.6H), 4.60 (t, *J* = 4.4 Hz, 0.6H), 4.57-4.41 (m, 2H), 4.29 (br s, 2H), 4.20 (d, *J* = 18.9 Hz, 0.6H), 4.15 (d, *J* = 18.5 Hz, 0.4H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.14-1.91 (m, 2H), 1.83-1.47 (m, 7H), 1.382 (s, 1.8H), 1.377 (s, 1.2H), 1.46-1.31 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 6H), 1.15-0.90 (m, 2H), 0.90-0.76 (m, 6H) ppm.

[00371] **2-Amino-*N*-(1-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}propil)acetamida (PII-6)**



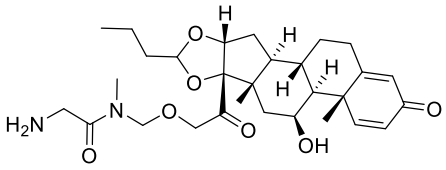
Siguiendo el procedimiento general A para cargas útiles, iniciando a partir del compuesto **4d** y budesonida, la carga útil **PII-6** (40 mg, 4.1% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ESI: 567.2 (M + 23)$^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 8.20-8.10 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.16 (dd, *J* = 10 and 1.6Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 0.4H), 5.10-4.95 (m, 1.8H), 4.83-4.40 (m, 2.8H), 4.29 (br s, 1H), 4.28-4.05 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.14-1.87 (m, 3H), 1.81-1.62 (m, 4H), 1.62-1.44 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.38-1.18 (m, 3H), 1.13-0.90 (m, 2H), 0.90-0.70 (m, 9H) ppm.

[00372] **2-Amino-*N*-(1-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}-2-feniletil)acetamida (PII-7)**



Siguiendo el procedimiento general B para cargas útiles, iniciando a partir del compuesto **4e** y budesonida, la carga útil **PII-7** (80 mg, 29% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ESI m/z: 629 $(M + 23)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.45-8.26 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.37-5.23 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 0.5H), 5.08 (s, 0.5H), 5.02 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 4.78 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 0.5H), 4.74-4.68 (m, 0.5H), 4.60-4.46 (m, 1.5H), 4.31-4.11 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 3H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.79-1.39 (m, 7H), 1.38 (s, 1.5H), 1.37 (s, 1.5H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.14-0.89 (m, 3H), 0.88-0.75 (m, 6H) ppm.

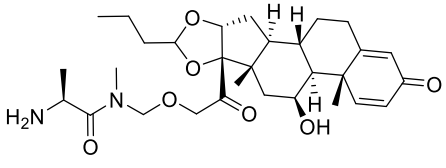
[00373] **2-Amino-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)-*N*-metilacetamida (PII-8)**



Siguiendo el procedimiento general A para cargas útiles, iniciando a partir del compuesto **4f** y budesonida, la carga útil **PII-8** (64 mg, 12% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ESI m/z: 531 $(M + 1)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 7.35-7.23 (m, 1H), 6.20-6.13 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20-4.44 (m, 6H), 4.33-4.08 (m, 2H), 3.441 (s, 0.5H), 3.436 (s, 0.5H), 3.37 (s, 1H), 2.91 (s, 1.5H), 2.895 (s, 0.75H), 2.891 (s, 0.75H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.13-1.65 (m, 6H), 1.61-1.46 (m, 4H), 1.45-1.41 (m, 1H), 1.383 (s, 1.5H), 1.377 (s, 1.5H), 1.35-1.21 (m, 2H), 1.14-0.91 (m, 2H), 0.89-0.78 (m, 6H) ppm.

La RMN de temperatura variable (T = 60°C) indicó la presencia de rotámeros.

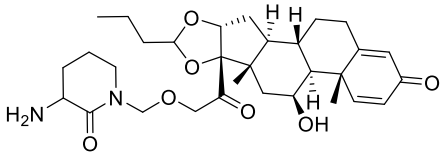
[00374] **(2*S*)-2-Amino-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^2,^{9}.0^4,^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)-*N*-metilpropanamida (PII-11)**



Siguiendo el procedimiento general A para cargas

útiles, iniciando a partir del compuesto **4g** y budesonida, la carga útil **PII-11** (0.13 g, 23% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ESI m/z: 545 $(M + 1)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 7.31 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6.20-6.13 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20-5.13 (m, 0.5H), 5.08-5.01 (m, 0.5H), 4.92-4.39 (m, 5H), 4.34-4.07 (m, 2H), 3.88-3.80 (m, 0.5H), 3.76-3.69 (m, 0.5H), 3.02 (s, 1.5H), 2.88 (s, 1.5H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 4H), 1.63-1.23 (m, 10H), 1.12-1.06 (m, 3H), 1.02-0.90 (m, 2H), 0.89-0.78 (m, 6H) ppm.

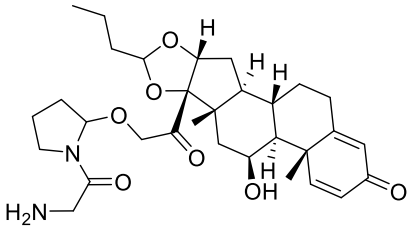
[00375] **3-Amino-1-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^2,^{9}.0^4,^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)piperidin-2-ona (PII-12)**



Siguiendo el procedimiento general A para cargas útiles, iniciando a partir del compuesto **4h** y budesonida, la carga útil **PII-12** (19 mg, 15% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ESI m/z: 557 $(M + 1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 7.33-7.30 (m, 1H), 6.17 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20-4.97 (m, 2H), 4.92-4.48 (m, 5H), 4.32-4.12 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 6H), 1.82-

1.69 (m, 4H), 1.61-1.24 (m, 12H), 0.99-0.92 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 6H) ppm.

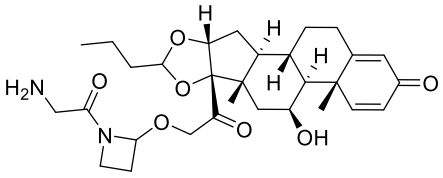
[00376] **(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-8-(2-{[1-(2-Aminoacetil)pirrolidin-2-il]oxi}acetil)-11-hidroxi-9,13-dimetil-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-16-ona (PII-9)** (figura 2A)



A una solución del compuesto **4J** (0.40 g, 1.1 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió clorotrimetilsilano (TMSCl) (0.35 g, 3.3 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 horas, que se controló mediante LCMS. Se eliminaron los volátiles y el residuo se redisolvió en DCM (6 mL). A la solución se le añadieron budesonida (0.94 g, 2.2 mmol) y DIPEA (0.28 g, 2.2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una hora, que se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 0-100% en bicarbonato de amonio acuoso (0.05%)) para dar **Fmoc-P-GCII-9** (ESI m/z: 801 $(M + 23)^{+}$), que se disolvió en DMF (3 mL). A la solución se le añadió piperidina (0.12 g, 1.4 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una hora

hasta que el Fmoc se eliminó totalmente según LCMS. La solución de reacción se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar la carga útil **PII-9** (0.10 g, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 579 $(M + 23)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 7.34-7.29 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 10.4 y 1.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.52-4.99 (m, 2.3H), 4.81-4.47 (m, 3H), 4.35-4.15 (m, 1.7H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 4.7H), 1.84-1.66 (m, 5.7H), 1.61-1.42 (m, 4.6H), 1.38 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 3H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 6H) ppm.

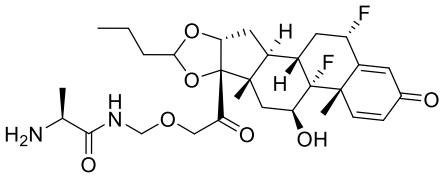
[00377] **(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-8-(2-{[1-(2-Aminoacetil)azetidin-2-il]oxi}acetil)-11-hidroxi-9,13-dimetil-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-16-ona (PII-13)**



Siguiendo el procedimiento general A para cargas útiles, iniciando a partir del compuesto **4i** y budesonida, la carga útil **PII-13** (30 mg, 7% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ESI m/z: 543 $(M + 1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.35 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.20-6.15 (m,1H), 5.95 (s, 1H), 5.20-5.15 (m, 0.55H), 5.05-5.00 (m,

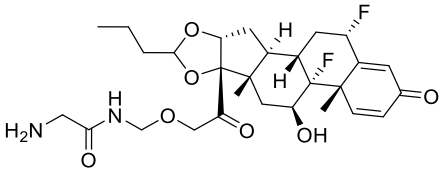
0.55H), 4.80-4.60 (m, 3H), 4.40-4.20 (m, 2.45H), 3.80-3.20 (m, 6.45H), 3.20 (s, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.80-1.30 (m, 13H), 1.20-1.00 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 6H) ppm.

[00378] **(2*S*)-2-Amino-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)propanamida (PIII-5)**



Siguiendo el procedimiento general A para cargas útiles, iniciando a partir del compuesto **4b** y fármaco **III**, la carga útil **PIII-5** (90 mg, 61% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ESI m/z: 567 $(M + 1)^+$.

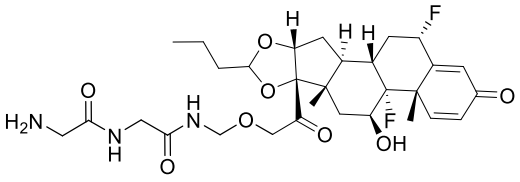
[00379] **2-Amino-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)acetamida (PIII-1)**



Siguiendo el procedimiento general A para cargas

útiles, iniciando a partir del compuesto **4a** y fármaco/carga útil **III**, la carga útil **PIII-1** (0.26 g, 23% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ESI m/z: 553 $(M + 1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.75 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.73-5.49 (m, 2H), 5.19 (t, J = 4.9 Hz, 0.25H), 5.08 (d, J = 7.1 Hz, 0.25H), 4.75 (s, 0.75H), 4.69-4.63 (m, 3.75H), 4.26 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.83-1.21 (m, 8H), 1.48 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H) ppm.

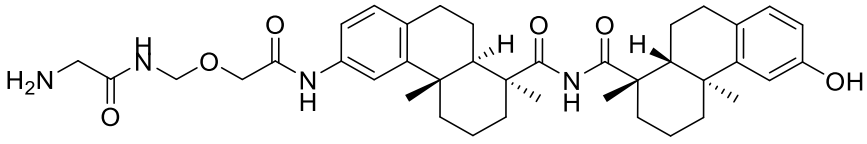
[00380] **2-Amino-*N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}acetamida (PIII-4)**



A una solución del compuesto **PIII-1** (55 mg, 0.10 mmol) en DMF (2.0 mL) se le añadió DIPEA (40 mg, 0.31 mmol), Fmoc-glicina (30 mg, 0.10 mmol) y HATU (50 mg, 0.13 mmol).), respectivamente, a RT. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y se controló mediante LCMS. Después, a la solución se le añadió piperidina (43 mg, 0.50 mmol) y la mezcla

se agitó a TA durante una hora hasta que se eliminó el Fmoc, que se controló mediante LCMS. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (acetonitrilo al 0-100% en bicarbonato de amonio acuoso (0.08%)) para dar el compuesto **PIII-4** (50 mg, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 610 $(M + 1)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.71 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.27 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.72-5.54 (m, 2H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.64 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.71-2.56 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.70 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.61-1.52 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.44-1.27 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H) ppm.

[00381] **(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-{2-[(2-aminoacetamido)metoxi]acetamido}-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carbonil]-6-hidroxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carboxamida (PIV)**



A una solicitud del **Agonista de LXR 7** (63 mg, 0.12

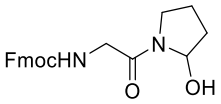
mmol, ver WO 2018/213082 A1) en DMF (5 mL) se le añadieron HATU (79 mg, 0.21 mmol) y DIPEA (54 mg, 0.44 mmol) a TA, y la mezcla se agitó a TA durante 15 minutos antes de la adición del intermedio **6a** (42 mg, 0.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas, que se controló mediante LCMS. A la mezcla se le añadió piperidina (0.2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una hora hasta que se eliminó totalmente el Fmoc, lo que se controló mediante LCMS. La mezcla se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar carga útil **PIV** (34 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 673 $(M + 1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.54 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.94-2.64 (m, 4H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 4H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20-1.09 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm.

Síntesis de cargas útiles PII-9 y PII-10 figura 2

[00382] Las cargas útiles **PII-9** y **PII-10** fueron sintetizadas de acuerdo con la figura 2 y los siguientes procedimientos.

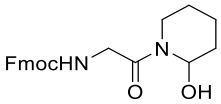
[00383] ***N*-[2-(2-Hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]carbamato**

de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (4G)



Siguiendo el procedimiento general B para intermediario **4**, el compuesto crudo **4G** (50 mg, 53% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. No se obtuvo ningún intermediario de acetato. ESI m/z: 389 $(M + 23)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.86 (br s, 1H), 5.48 (d, J = 4.0 Hz, 0.25H), 5.39 (d, J = 4.0 Hz, 0.75H), 4.33-4.18 (m, 3H), 3.96 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 3.75 (d, J = 6.0 Hz, 0.5H), 3.59-3.33 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.00-1.59 (m, 4H) ppm.

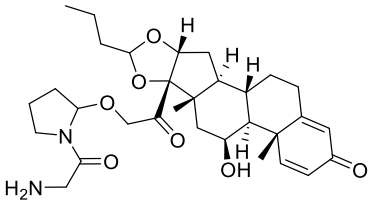
[00384] ***N*-[2-(2-Hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (4H)**



Siguiendo el procedimiento general B para intermediario **4**, el compuesto **4H** (40 mg, 31% de rendimiento) fue obtenido después de la prep-HPLC como un sólido blanco. No se obtuvo ningún intermediario de acetato. ESI m/z: 403 $(M + 23)^+$.

[00385] **(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-8-(2-{[1-(2-**

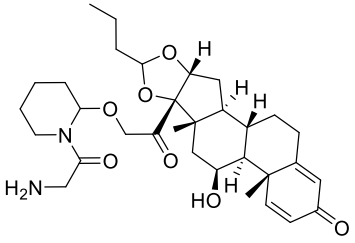
Aminoacetil)pirrolidin-2-il]oxi}acetil)-11-hidroxi-9,13-dimetil-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-16-ona (PII-9)



A una solución del compuesto **4G** (0.40 g, 1.1 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió clorotrimetilsilano (TMS-Cl) (0.35 g, 3.3 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 horas hasta que se consumió el alcohol, según se controló por LCMS. Se eliminaron los volátiles y el residuo se disolvió de nuevo en DCM (6 ml). A la solución se le añadieron budesonida (0.94 g, 2.2 mmol) y DIPEA (0.28 g, 2.2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una hora y se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 0-100% en bicarbonato de amonio acuoso (0.05%)) para dar **Fmoc-P-GCII-9** (ESI m/z: 801 $(M + 23)^{+}$), que se disolvió en DMF (3 mL). A la solución se le añadió piperidina (0.12 g, 1.4 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una hora hasta que el Fmoc se eliminó totalmente según LCMS. La solución de reacción se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar la carga útil **PII-9** (0.10 g, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 579 $(M + 23)^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 7.34-7.29 (m,

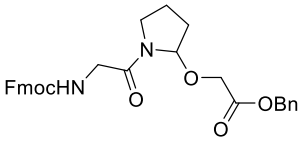
1H), 6.16 (dd, *J* = 10.4 and 1.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.52-4.99 (m, 2.3H), 4.81-4.47 (m, 3H), 4.35-4.15 (m, 1.7H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 4.7H), 1.84-1.66 (m, 5.7H), 1.61-1.42 (m, 4.6H), 1.38 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 3H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 6H) ppm.

[00386] **(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-8-(2-{[1-(2-Aminoacetil)piperidin-2-il]oxi}acetil)-11-hidroxi-9,13-dimetil-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-16-ona (PII-10)**



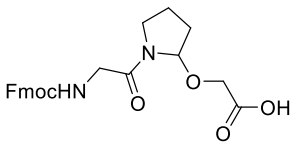
Siguiendo un procedimiento similar al usado para **PII-9**, la carga útil **PII-10** (0.10 g, 20% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 593 $(M + 23)^{+}$.

[00387] **2-{[1-(2-{[(9*H*-Fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}acetil)pirrolidin-2-il]oxi}acetato de bencilo (5b)**



A una solución del compuesto **4J** (0.30 g, 0.82 mmol) en DCM (25 mL) se le añadió clorotrimetilsilano (TMSCl) (0.27 g, 2.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, lo que se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se diluyó con DCM (25 mL). A la solución se le añadieron glicolato de bencilo (0.27 g, 1.6 mmol) y DIPEA (0.21 g, 1.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, que se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0-100% de acetonitrilo en bicarbonato de amonio acuoso (0.05%)) para dar el compuesto **5b** (0.11 g, 25% de rendimiento, pureza >99%; y 50 mg con una pureza del 75%) como un sólido blanco. ESI m/z: 537.3 $(M + Na)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.63-7.48 (m, 1H), 7.42-7.25 (m, 9H), 5.51-5.09 (m, 2H), 4.35-4.21 (m, 5H), 4.00-3.77 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.19-1.64 (m, 4H) ppm.

[00388] **Ácido 2-{[1-(2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}acetil)pirrolidin-2-il]oxi}acético (6b)**



A una solución del compuesto **5b** (89 mg, 0.17 mmol) en metanol (3 mL) y THF (7 mL) se le añadió paladio húmedo sobre carbono (Pd al 10%, 20 mg) bajo nitrógeno. La mezcla se desgasificó, se purgó con hidrógeno y se agitó bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas, lo cual se controló por LCMS. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (acetonitrilo al 0-100% en bicarbonato de amonio acuoso (0.05%)) para dar el compuesto **6b** (36 mg, 49% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 447.1 $(M + Na)^+$.

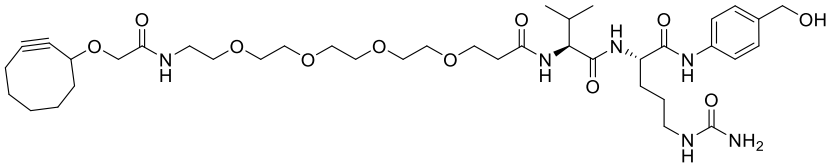
Síntesis de enlazador-cargas útiles

Síntesis de enlazador-cargas útiles L1-P-#

[00389] Los enlazador-cargas útiles **L1-PI**, **L1-PII-1**, **L1-PII-2**, **L1-PII-3**, **L1-PII-4**, **L1-PII-5**, **L1-PII-6**, **L1-PII-7**, **L1-PII-8**, **L1-PII-11**, **L1-PII-12**, **L1-PII-9**, **L1-PIII-1**, **L19-PIII-1**, y **L1-PIII-4**, fueron sintetizados de acuerdo con la figura 3 y los siguientes procedimientos; el enlazador-cargas útiles **L8-PII-1** y **L2-PIII-1** fueron sintetizados de acuerdo con la figura 4 y los siguientes procedimientos. El intermediario **L-3b** se sintetizó de acuerdo con WO 2018/089373. Los enlazadores **vcPAB** (CAS: 1497404-26-8), **L-1a** (CAS: 1427004-19-0), y **L-1b** (CAS: 2101206-50-0) **L-1c** (CAS: 1702356-19-1) estaban disponibles comercialmente.

Síntesis del intermediario L-3a (figura 3)

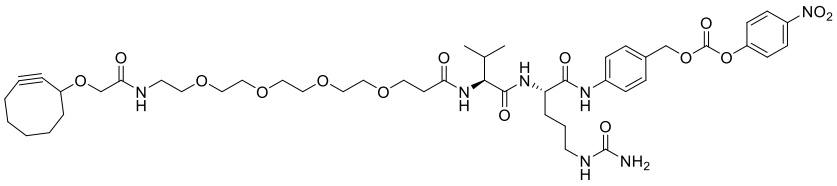
[00390] ***N*-[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(Carbamoilamino)-1-{[4-(hidroximetil)fenil]carbamoil}butil]carbamoil}-2-metilpropil]-1-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida (L-2a)**



A una solución del compuesto **L-1a** (0.17 g, 0.33 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron DIPEA (0.13 g, 1.0 mmol) y **vcPAB** (0.13 g, 0.34 mmol) sucesivamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente temperatura durante una hora, que se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (acetonitrilo al 0-80% en agua) para dar el compuesto **L-2a** (0.18 g, 70% de rendimiento) como aceite incoloro. ESI m/z: 791.3 $(M + H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.91 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.10 (br s, 1H),), 4.43 (s, 2H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 3.87 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.75(d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 12H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.26-2.05 (m, 3H), 1.99-1.66 (m, 6H), 1.62-1.55 (m, 3H), 1.44-1.35 (m, 3H), 0.89

(d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

[00391] **Carbonato de {4-[(2*S*)-5-(carbamoilamino)-2-[(2*S*)-2-{1-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido}-3-metilbutanamido]pentanamido]fenil}metil 4-nitrofenilo (L-3a)**



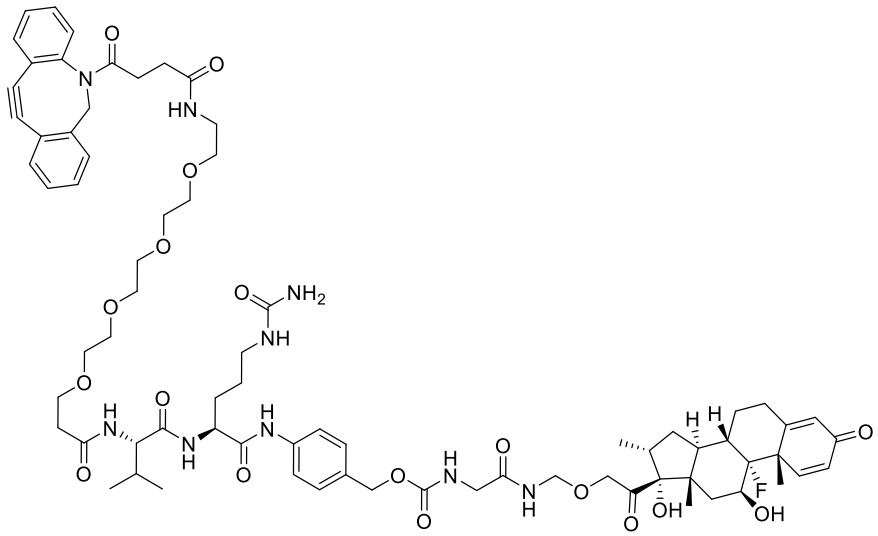
Una suspensión de compuesto **L-2a** (80 mg, 0.10 mmol), DMAP (12 mg, 0.10 mmol) y DIPEA (26 mg, 0.20 mmol) en DMF seca (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de adición de carbonato de bis(4-nitrofenilo) (61 mg, 0.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, lo que se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (acetonitrilo al 0-80% en agua) para dar el compuesto **L-3a** (53 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 956.3 $(M + H)^+$.

Procedimiento general para vcPAB enlazador-cargas útiles L1-PI, L1-PII-1, L1-PII-2, L1-PII-3, L1-PII-4, L1-PII-5, L1-PII-6, L1-PII-7, L1-PII-8, L1-PII-11, L1-PII-12, L1-PII-9, L1-PIII-1, L19-PIII-1, y L1-PIII-4 (figura 3)

[00392] A una solución de carga útil (1.0 equiv.) en DMF (5-

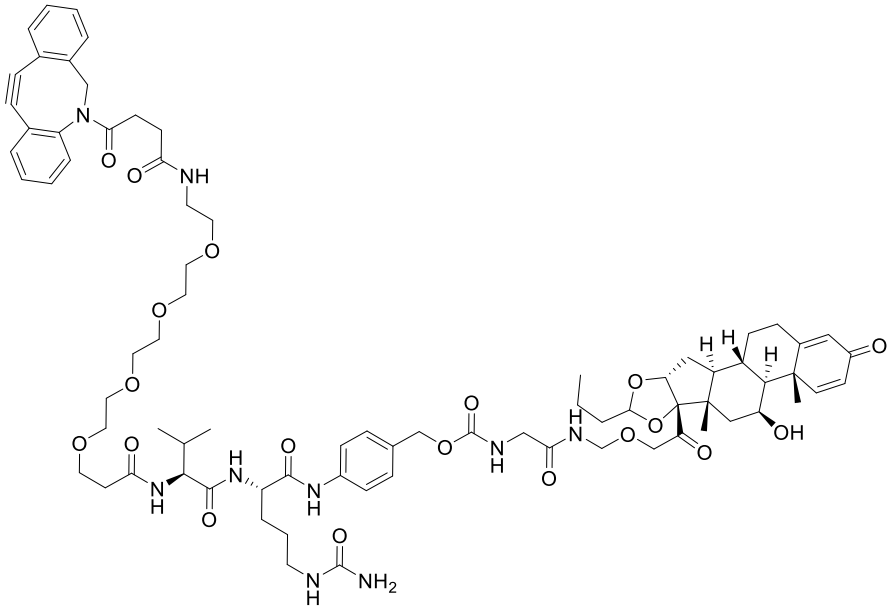
10 mM) se le agregaron el compuesto **L-3a,b** (1.0 equiv.), HOBt (0-0.05 equiv.) y DIPEA (2.0 equiv.), y la mezcla se agitó a TA durante la noche, que se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar vcPAB enlazador-cargas útiles **L1-PI**, **L1-PII-1**, **L1-PII-2**, **L1-PII-3**, **L1-PII-4**, **L1-PII-5**, **L1-PII-6**, **L1-PII-7**, **L1-PII-8**, **L1-PII-11**, **L1-PII-12**, **L1-PII-9**, **L1-PIII-1**, **L19-PIII-1**, y **L1-PIII-4** (11-68% de rendimiento; ver Tabla 3) como sólidos blancos.

[00393] ***N*-{[({2-[(1*R*,2*S*,10*S*,11*S*,13*R*,14*R*,15*S*,17*S*)-1-Fluoro-14,17-dihidroxi-2,13,15-trimetil-5-oxotetraciclo[8.7.0.0^{2},^{7}.0^{11},^{15}]heptadeca-3,6-dien-14-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PI)**



Siguiendo el procedimiento general para vc PAB enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PI** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PI** (8.2 mg, 17% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 710 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.01 (s, 1H), 8.72 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 3H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.42-7.21 (m, 6H), 6.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.05-5.96 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.06-4.90 (m, 4H), 4.63-4.48 (m, 3H), 4.44-4.31 (m, 1H), 4.27-4.08 (m, 3H), 3.66-3.54 (m, 4H), 3.52-3.35 (m, 12H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.14-2.84 (m, 4H), 2.70-2.53 (m, 2H), 2.48-1.88 (m, 10H), 1.82-1.53 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.47-1.27 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

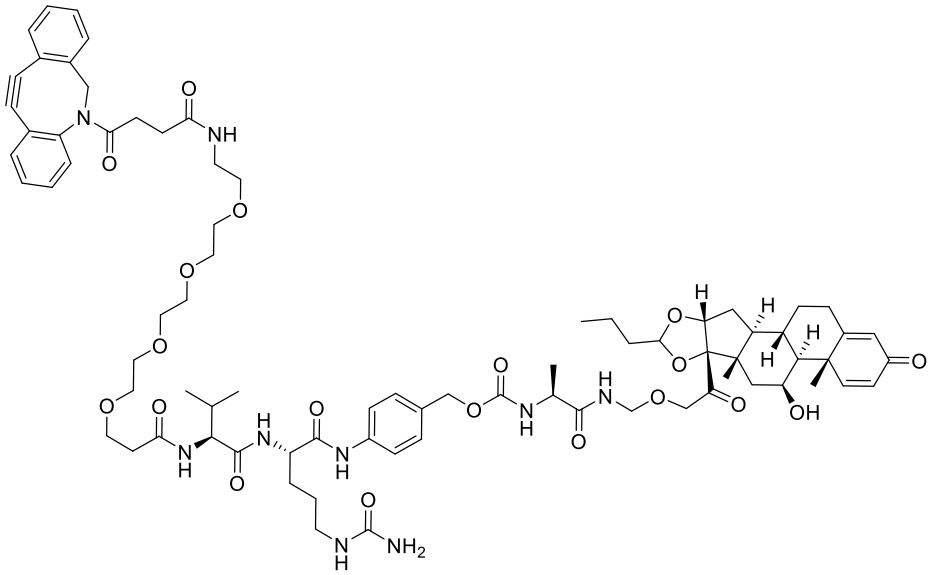
[00394] ***N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PII-1)**



Siguiendo el procedimiento general para vcPAB enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PII-1** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PII-1** (5.0 mg, 11% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 729 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.00 (s, 1H), 8.70-8.60 (m, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.90-7.50 (m, 5H), 7.50-7.20 (m, 10H), 6.15-6.10 (m, 1H), 6.05-6.00 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.05-5.00 (m, 3H), 4.80-4.30

(m, 8H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.50-3.45 (m, 14H), 3.40-3.30 (m, 4H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 5H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 5H), 1.40-1.30 (m, 8H), 1.00-0.80 (m, 14H) ppm.

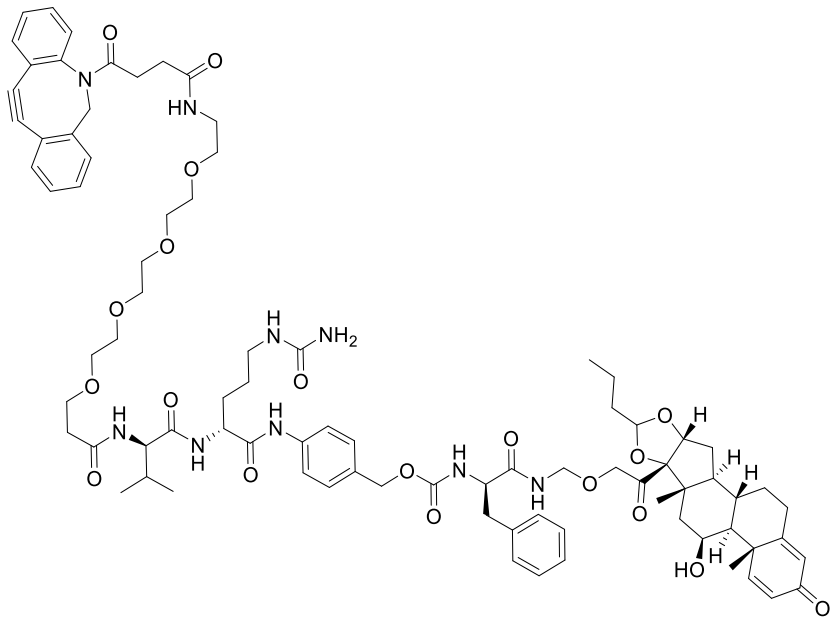
[00395] ***N*-[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PII-2)**



Siguiendo el procedimiento general para vcPAB enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PII-2** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PII-2**

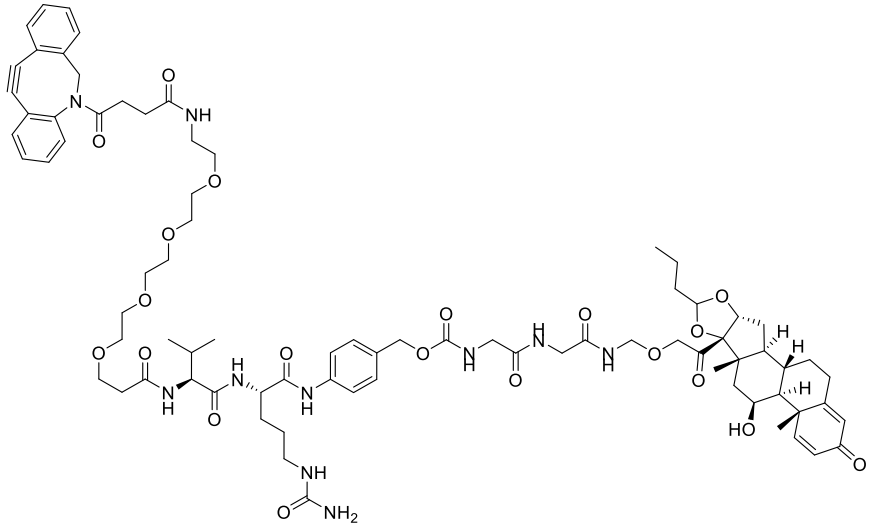
(1.0 mg, 18% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 1041 $(M - Bud)^+$, 736 $(M/2 + 1)^+$, 521 $[(M - Bud)/2]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.95 (s, 1H), 8.60-8.55 (m, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.75-7.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.65-7.20 (m, 15H), 6.05-6.00 (m, 1H), 5.90-5.85 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.10-4.60 (m, 4H), 4.55-4.10 (m, 11H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 14H), 3.20-3.15 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 3H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 5H), 1.20-1.05 (m, 6H), 1.05-1.00 (m, 3H), 0.85-0.75 (m, 12H) ppm.

[00396] **_N_-{[(1-{2-[(1_S_,2_S_,4_R_,8_S_,9_S_,11_S_,12_S_,13_R_)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}propil)carbamoil]metil}carbamato de {4-[(2_S_)-2-[(2_S_)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PII-3)**



Siguiendo el procedimiento general para vcPAB enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PII-3** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PII-3** (0.10 g, 47% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 774 $(M/2 + 1)^+$, 1116.5 $(M - Bud)^+$, 558.9 $[(M-Bud)/2]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.96 (s, 1H), 8.93-8.91 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.69-7.45 (m, 9H), 7.39-7.26 (m, 9H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.16 (d, J = 10.0Hz, 1H), 5.97-5.92 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.17-5.01 (m, 2H), 4.91-4.82 (m, 2H), 4.73-4.54 (m, 5H), 4.49-4.13 (m, 6H), 3.62-3.57 (m, 3H), 3.47-3.45 (m, 13H), 3.11-2.92 (m, 5H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.80-1.67 (m, 4H), 1.60-1.51 (m, 4H), 1.43-1.24 (m, 9H), 0.99-0.82 (m, 15H) ppm.

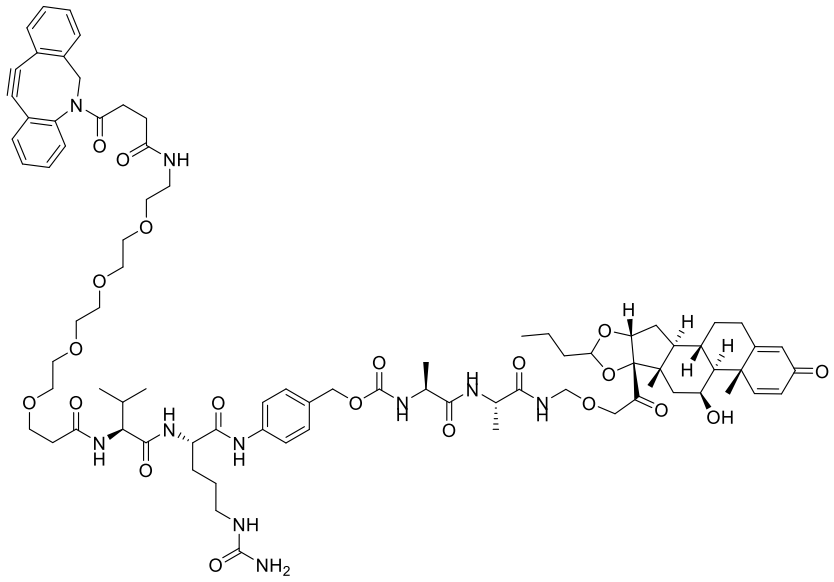
[00397] ***N*-[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PII-4)**



Siguiendo el procedimiento general para vcPAB enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PII-4** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PII-4** (45 mg, 68% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 757.5 $(M/2 + 1)^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.99 (s, 1H), 8.69-8.65 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.39-7.28 (m, 6H), 6.17-6.15 (m, 1H), 5.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.91

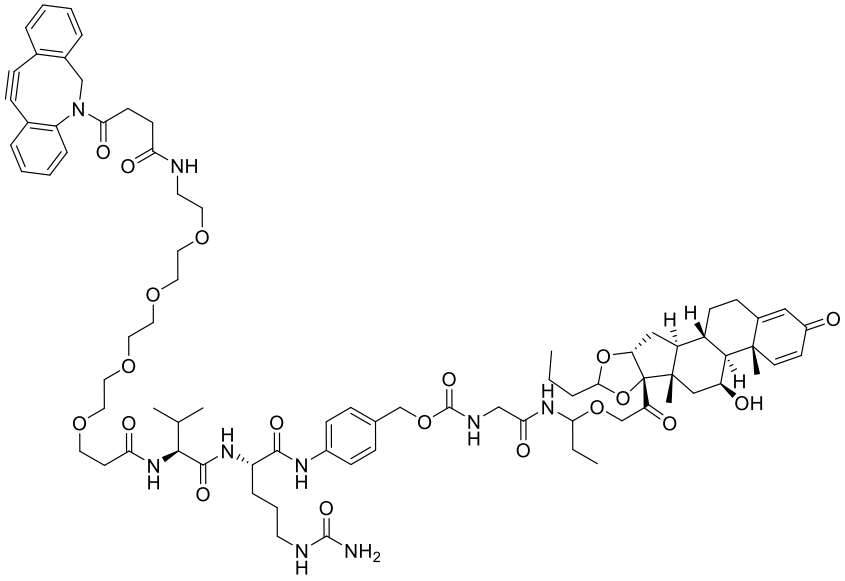
(s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.16 (t, *J* = 5.5 Hz, 0.5H), 5.04-5.01 (m, 1.5H), 4.96 (s, 2H), 4.73-4.71 (m, 1.5H), 4.61-4.58 (m, 2.5H), 4.49 (t, *J* = 19.0 Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.47-3.45 (m, 10H), 3.44-3.43 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 3H), 3.10-3.05 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 4H), 1.78-1.66 (m, 4H), 1.59-1.49 (m, 5H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.86-0.80 (m, 12H) ppm.

[00398] **_N_-[({[({2-[(1_S_,2_S_,4_R_,8_S_,9_S_,11_S_,12_S_,13_R_)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]carbamato de {4-[(2_S_)-2-[(2_S_)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PII-5)**



Siguiendo el procedimiento general para vcPAB enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PII-5** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PII-5** (4 mg, 25% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 771.5 $(M/2 + 1)^+$, 556.3 $[(M - Bud)]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.99 (s, 1H), 8.79-8.63 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71-7.54 (m, 4H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.42-7.21 (m, 7H), 6.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.99 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.24-4.87 (m, 4H), 4.80-4.00 (m, 11H), 3.66-3.54 (m, 3H), 3.53-3.41 (m, 12H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.13-2.87 (m, 4H), 2.68-2.45 (m, 2H), 2.42-2.17 (m, 4H), 2.08 (s, 1H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.83-1.64 (m, 4H), 1.64-1.39 (m, 7H), 1.377 (s, 1.8H), 1.371 (s, 1.2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12-0.89 (m, 2H), 1.12-0.91 (m, 12H) ppm.

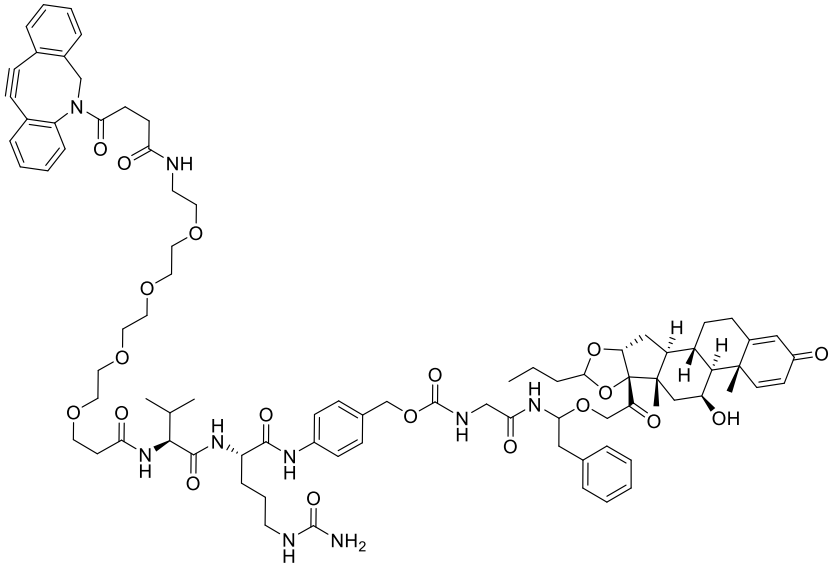
[00399] ***N*-{[(1-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}propil)carbamoil]metil}carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PII-6)**



Siguiendo el procedimiento general para vcPAB enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PII-6** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PII-6** (20 mg, 50% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 1055 (M - Bud)$^{+}$, 528 [(M - Bud)/2]$^{+}$, ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 9.98 (s, 1H), 8.31-8.19 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.52-7.43 (m, 3H),

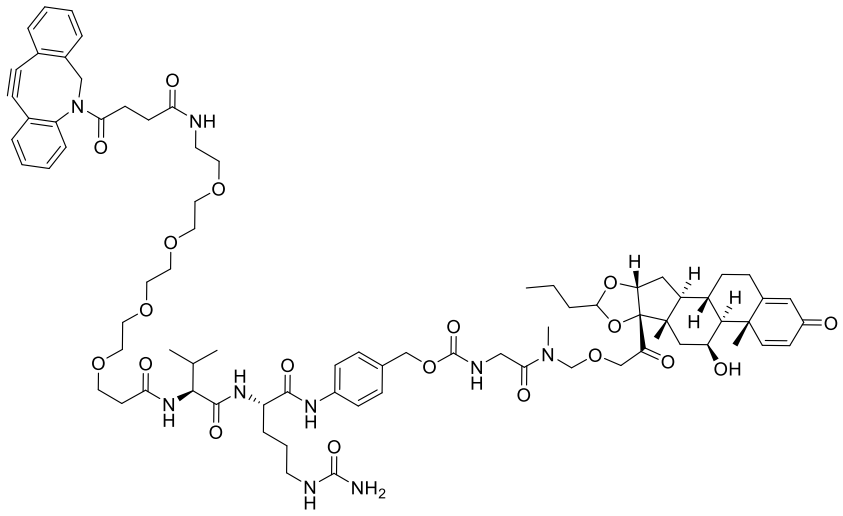
7.43-7.32 (m, 3H), 7.32-7.21 (m, 4H), 6.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.97 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.20-4.88 (m, 5H), 4.75-4.08 (m, 7H), 3.70-3.53 (m, 5H), 3.51-3.40 (m, 12H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.13-2.89 (m, 4H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.41-2.18 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 4H), 1.80-1.64 (m, 5H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.47-1.21 (m, 8H), 1.11-0.90 (m, 2H), 0.89-0.76 (m, 15H) ppm.

[00400] **_N_-{[(1-{2-[(1_S_,2_S_,4_R_,8_S_,9_S_,11_S_,12_S_,13_R_)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}-2-feniletil)carbamoil]metil}carbamato de {4-[(2_S_)-2-[(2_S_)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PII-7)**



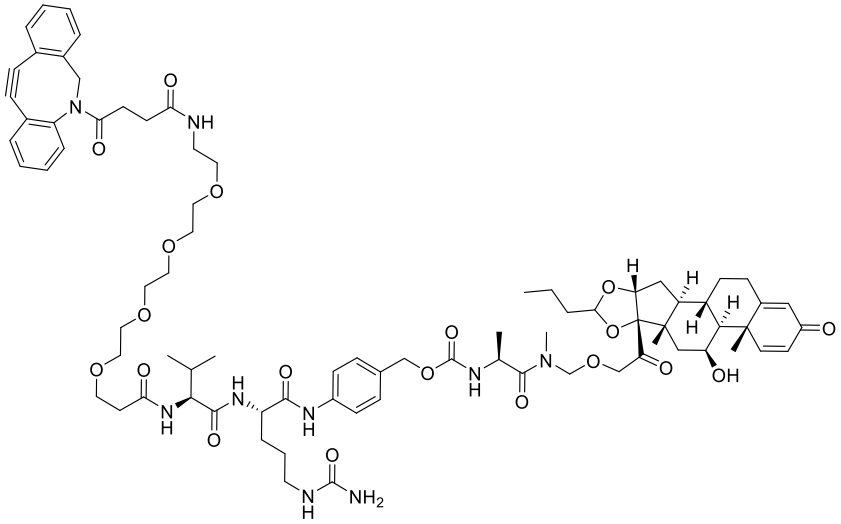
Siguiendo el procedimiento general para vcPAB enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PII-7** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PII-7** (25 mg, 33% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 1116.5 $(M - Bud)^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.98 (s, 1H), 8.46 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.31-7.14 (m, 9H), 6.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.31-5.21 (m, 1H), 5.18-5.11 (m, 0.5H), 5.05-5.00 (m, 1.5H), 4.99-4.89 (m, 2H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.59-4.47 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.31-4.13 (m, 3H), 3.67-3.54 (m, 3H), 3.51-3.40 (m, 12H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.13-2.83 (m, 6H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.41-2.18 (m, 5H), 2.10-1.91 (m, 4H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.63-1.20 (m, 15H), 1.11-0.89 (m, 2H), 0.88-0.76 (m, 12H) ppm.

[00401] ***N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^2,^{9}.0^4,^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)(metil)carbamoil]metil}carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^4,^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PII-8)**



Siguiendo el procedimiento general para vcPAB enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PII-8** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PII-8** (60 mg, 44% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 736 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.00 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.40-7.18 (m, 5H), 6.19-6.12 (m, 1H), 6.00 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.20-5.13 (m, 0.5H), 5.08-4.99 (m, 1.5H), 4.96 (s, 2H), 4.85-4.08 (m, 10H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 3H), 3.51-3.40 (m, 12H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 5H), 2.90 (s, 2H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.13-1.91 (m, 4H), 1.81-1.65 (m, 5H), 1.63-1.47 (m, 5H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.36-1.21 (m, 4H), 1.15-0.90 (m, 2H), 0.89-0.77 (m, 12H) ppm.

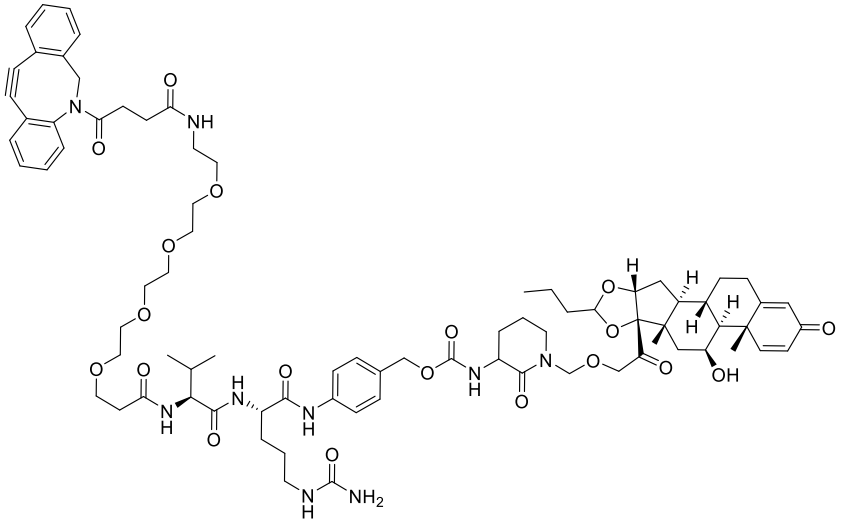
[00402] ***N*-[(1*S*)-1-[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)(metil)carbamoil]etil]carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PII-11)**



Siguiendo el procedimiento general para vcPAB-enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PII-11** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PII-11** (50 mg, 61% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 743 (M/2 + 1)$^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 9.98 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.40-7.24 (m, 6H), 6.15 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H),5.92 (s, 1H),

5.41 (s, 2H), 5.20-4.83 (m, 5H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.67-4.50 (m, 2H), 4.49-4.34 (m, 2H), 4.33-4.12 (m, 3H), 3.67-3.55 (m, 3H), 3.52-3.41 (m, 12H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.12-2.84 (m, 7H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.33-2.19 (m, 2H), 2.11-1.91 (m, 4H), 1.82-1.67 (m, 4H), 1.63-1.49 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 3H), 1.25-1.15 (m, 4H), 1.01-0.89 (m, 2H), 0.89-0.79 (m, 12H) ppm.

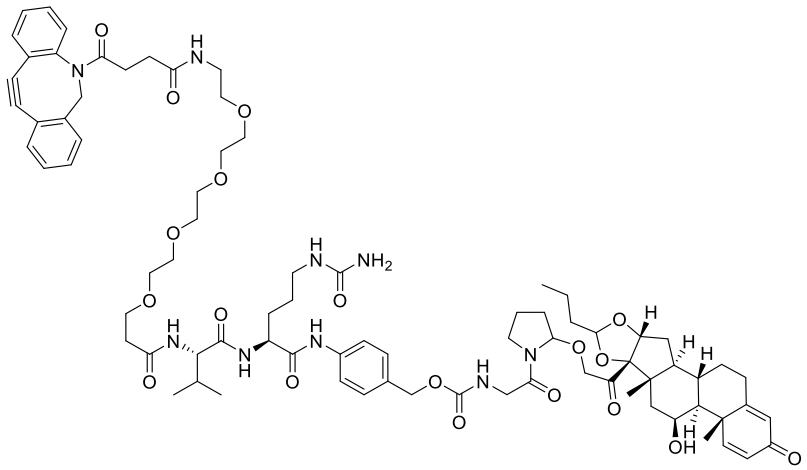
[00403] **_N_-[1-({2-[(1_S_,2_S_,4_R_,8_S_,9_S_,11_S_,12_S_,13_R_)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de {4-[(2_S_)-2-[(2_S_)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PII-12)**



Siguiendo el procedimiento general para vcPAB-

enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PII-12** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PII-12** (5.0 mg, 19% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 749 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.99 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.51-7.25 (m, 9H), 6.17-6.14 (m, 1H), 6.00-5.97 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.33-5.15 (m, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.95-4.47 (m, 7H), 4.40-4.18 (m, 4H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.47-3.42 (m, 11H), 3.32-3.26 (m, 5H), 3.12-2.93 (m, 4H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 4H), 2.02-1.68 (m, 13H), 1.60-1.28 (m, 14H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 12H) ppm.

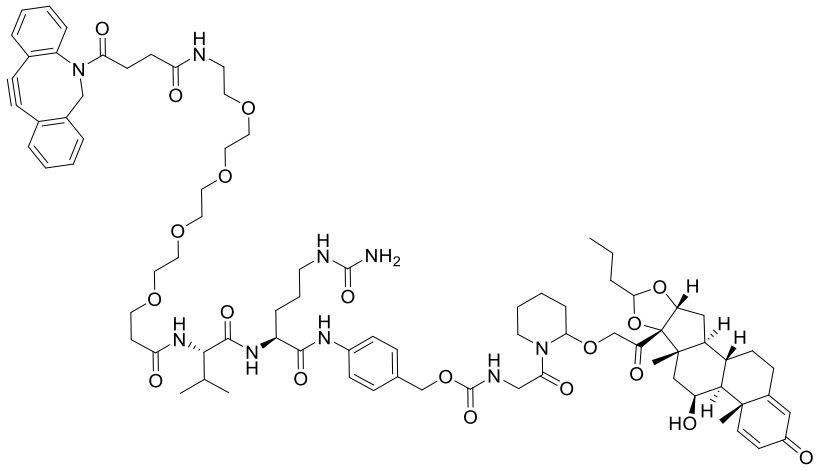
[00404] ***N*-[2-(2-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PII-9)**



Siguiendo el procedimiento general para vcPAB enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PII-9** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PII-9** (42 mg, 44% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 1066 (M - Bud)$^+$, 534 [(M-Bud)/2]$^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 10.04 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.40-7.23 (m, 7H), 6.18-6.16 (m, 1H), 6.03-6.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.04-4.94 (m, 4H), 4.74-4.50 (m, 4H), 4.38-4.37 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 3H), 3.79-3.78 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 3H), 3.47-3.45 (m, 12H), 3.31-3.19 (m, 2H), 3.10-2.93 (m, 4H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.11-1.88 (m, 7H), 1.85-1.64 (m, 7H), 1.60-1.40 (m, 8H), 1.38 (s, 3H), 1.36-1.19 (m, 4H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.89-0.75 (m, 12H) ppm.

[00405] ***N*-[2-(2-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-**

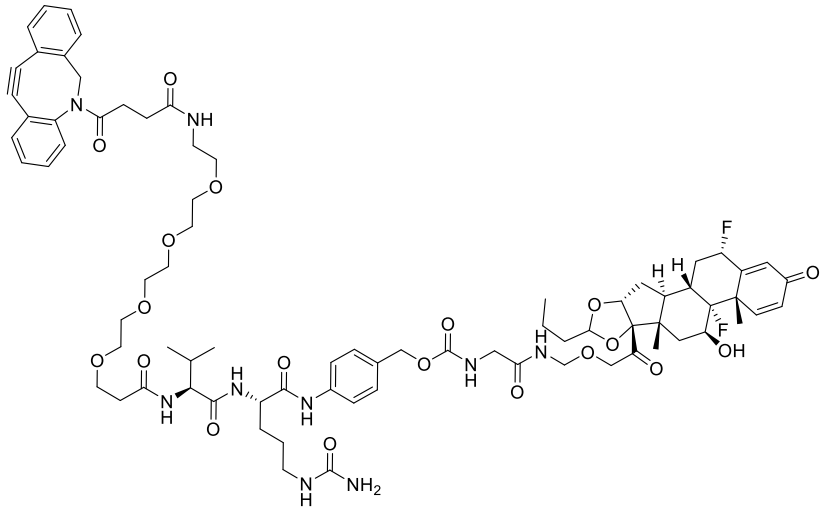
Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}piperidin-1-il)-2-oxoetil]carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PII-10)



Siguiendo el procedimiento general para vcPAB enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PII-10** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PII-10** (50 mg, 50% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 1080 $(M - Bud)^{+}$, 541 $[(M-Bud)/2]^{+}$.

[00406] ***N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-**

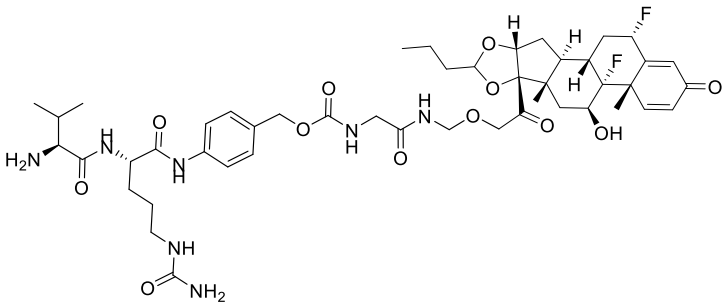
1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PIII-1)



Siguiendo el procedimiento general para vcPAB enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PIII-1** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PIII-1** (23 mg, 58% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 747 $(M/2 + 1)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.08 (s, 1H), 8.83-8.71 (m, 1H), 8.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.41-7.22 (m, 6H), 6.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.99 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.73-5.36 (m, 4H), 5.22-4.93 (m, 3H), 4.78-4.45 (m, 4H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.28-4.14 (m, 3H), 3.67-3.54 (m, 5H), 3.52-3.41 (m, 12H), 3.29 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.18-2.89 (m, 4H), 2.72-2.42 (m, 3H), 2.42-2.18 (m, 4H), 2.10-1.89 (m, 4H), 1.82-1.65 (m, 3H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.47-1.19 (m,

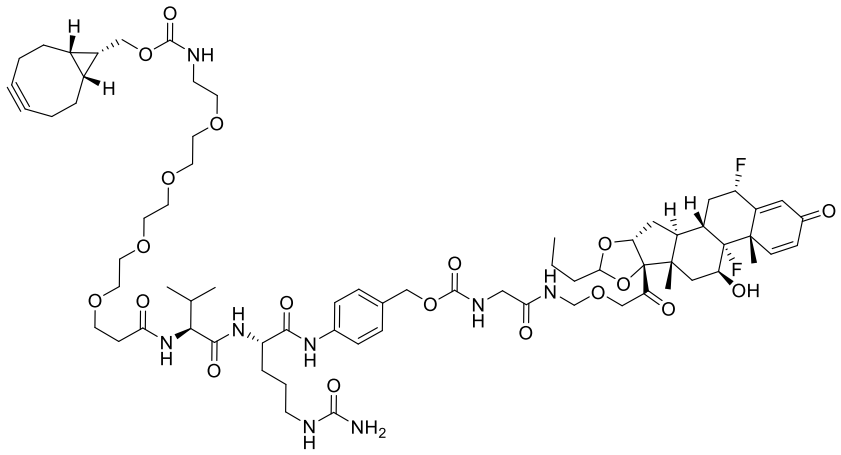
6H), 0.90-0.75 (m, 12H) ppm.

[00407] ***N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo**



A una solución de Fmoc-vcPAB-PNP (**L-4**) (60 mg, 78 µmol) en DMF (2 mL) se le agregaron carga útil **PIII-1** (44 mg, 80 µmol) y DIPEA (31 mg, 0.24 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, lo que se controló mediante LCMS. A la mezcla resultante se le añadió piperidina (34 mg, 0.40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora hasta que se eliminó totalmente el Fmoc, lo que se controló mediante LCMS. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (acetonitrilo al 0-100% en bicarbonato de amonio acuoso (0.05%)) para dar el compuesto **L-5** (45 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo. ESI m/z: 958 $(M + 1)^+$.

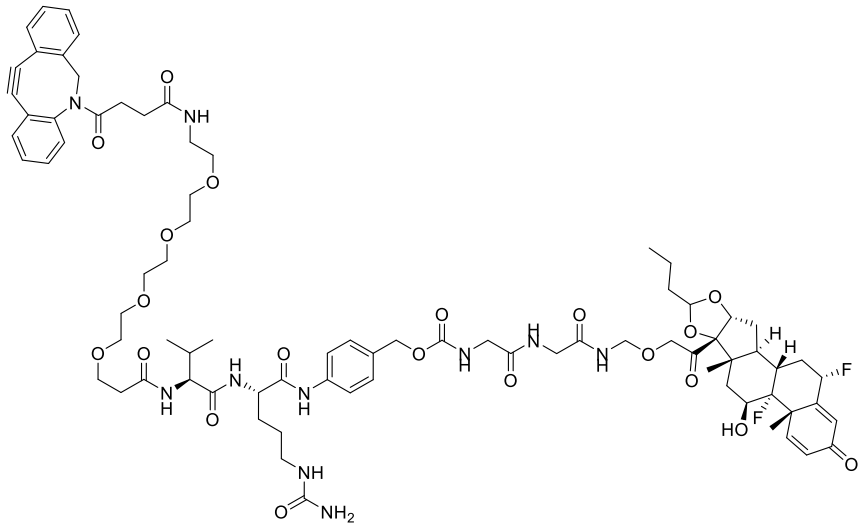
[00408] ***N*-(14-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(Carbamoilamino)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)carbamato de (1*R*,8*S*,9*R*)-biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetilo (L19-PIII-1)**



A una solución del compuesto **L-5** (30 mg, 31 µmol) en DMF (2 mL) se le añadieron el compuesto **L-1c** (34 mg, 63 µmol) y DIPEA (12 mg, 93 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, que se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (acetonitrilo al 0-100% en bicarbonato de amonio acuoso (0.05%)) para dar un enlazador-carga útil **L19-PIII-1** (8.0 mg, 14% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 691 $(M/2 + 1)^{+}$. ^{1}H RMN (400

MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.00 (s, 1H), 8.75 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 10.4 and 1.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.99-5.97 (m, 1H), 5.72-5.56 (m, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.76-4.75 (m, 1H), 4.67-4.49 (m, 4H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 3H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.50-3.45 (m, 12H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 7H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.59-1.22 (m, 17H), 0.87-0.82 (m, 15H) ppm.

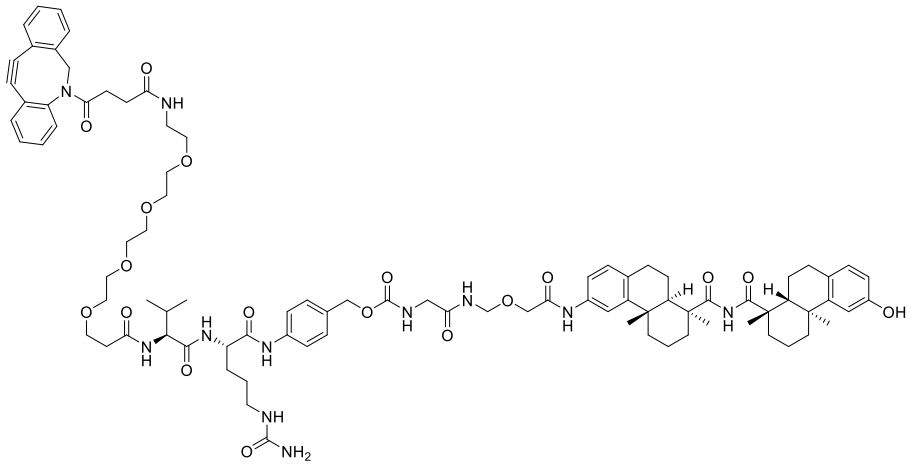
[00409] **_N_-[({[({2-[(1_S_,2_S_,4_R_,8_S_,9_S_,11_S_,12_R_,13_S_,19_S_)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]carbamato de {4-[(2_S_)-2-[(2_S_)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PIII-4)**



Siguiendo el procedimiento general para vcPAB enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PIII-4** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PIII-4** (30 mg, 43% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 775 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.00 (s, 1H), 8.71-8.64 (m, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.53-7.43 (m, 4H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 6.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.01-5.95 (m, 1H), 5.72-5.66 (m, 0.5H), 5.60-5.53 (m, 0.5H), 5.48 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.03 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.67-4.57 (m, 3H), 4.50 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 3H), 3.72 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.64-3.56 (m, 3H), 3.52-3.41 (m, 13H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.12-2.93 (m, 4H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.48 (s, 3H),

1.47-1.20 (m, 7H), 0.95-0.75 (m, 12H) ppm.

[00410] ***N*-({[({[(4b*S*,8*S*,8a*R*)-8-{[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-Hidroxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carbonil]carbamoil}-4b,8-dimetil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenanthren-3-il]carbamoil}metoxi)metil]carbamoil}metil)carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (L1-PIV)**



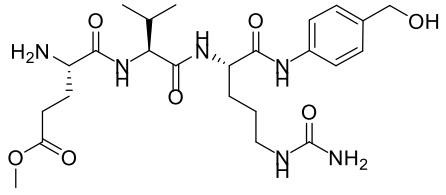
Siguiendo el procedimiento general para vcPAB-enlazador-cargas útiles, iniciando a partir de la carga útil **PIV** y el compuesto **L-3b**, el enlazador-carga útil **L1-PIV** (20 mg, 53% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 807 $(M/2 + 1)^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.00 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.92-8.83 (m, 1H), 8.19-8.07 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H),

7.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 4H), 7.53-7.25 (m, 9H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.02-5.94 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.02 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.65 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.70-3.54 (m, 5H), 3.50-3.41 (m, 12H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.13-2.54 (m, 8H), 2.41-2.08 (m, 11H), 2.06-1.52 (m, 14H), 1.47-1.08 (m, 12H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

Síntesis del enlazador-carga útil L2-PIII-1

[00411] El enlazador-carga útil **L8-PII-1** y **L2-PIII-1** fueron sintetizados de acuerdo con la figura 4 y los siguientes procedimientos.

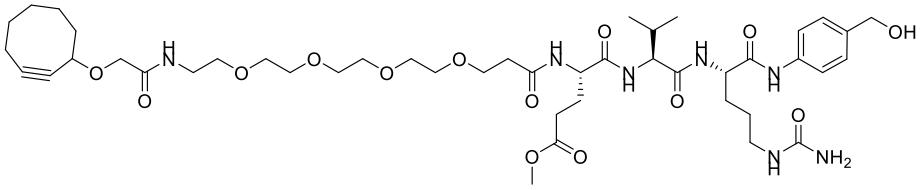
[00412] **(4*S*)-4-Amino-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoilamino)-1-{[4-(hidroximetil)fenil]carbamoil}butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}butanoato de metilo (L-7)**



A una solución del compuesto **L-6** (26 mg, 0.10 mmol) en DMF (1 mL) se le añadieron HATU (38 mg, 0.10 mmol) y DIPEA (26 mg, 0.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min antes de la adición de **vcPAB** (38 mg, 0.10 mmol). La

mezcla se agitó a TA durante 16 horas y se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se sometió a prep-HPLC para dar Boc-L-7 impuro (ESI m/z: 623 $(M + 1)^+$), que se disolvió en DCM (3 mL). A la solución se le añadió TFA (0.3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas hasta que el Boc se eliminara totalmente de acuerdo con LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (2 mL). Después de agitar a TA durante la noche, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar el compuesto **L-7** (23 mg, 43% de rendimiento) como un aceite incoloro. ESI m/z: 523 $(M + 1)^+$.

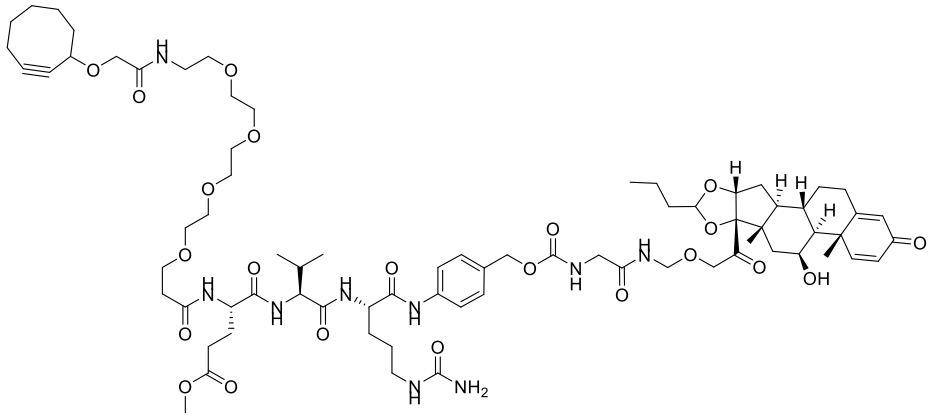
[00413] **(4*S*)-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(Carbamoilamino)-1-{[4-(hidroximetil)fenil]carbamoil}butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}-4-{1-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido}butanoato de metilo (L-8a)**



A una solución del compuesto **L-7** (0.10 g, 0.19 mmol) en DMF (5 mL) se le añadieron el compuesto **L-1a** (0.10 mg, 0.19 mmol) y DIPEA (49 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. a temperatura ambiente durante 4 horas, que se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente

mediante prep-HPLC para dar el compuesto **L-8a** (0.11 g, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 934 $(M + 1)^+$.

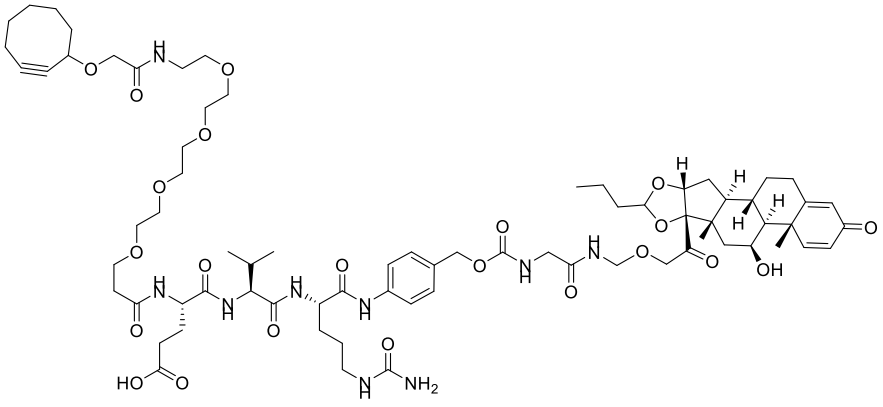
[00414] **(4*S*)-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(Carbamoilamino)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}-4-{1-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido}butanoato de metilo (L-10a)**



A una solución del compuesto **L-8a** (0.10 g, 0.11 mmol) en DMF (3 mL) se le añadieron cloroformiato de 4-nitrofenilo (24 mg, 0.12 mmol) y DIPEA (70 mg, 54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, lo que se controló mediante LCMS. La solución que contiene el compuesto **L-9a** se usó directamente para el siguiente paso. ESI

m/z: 550.5 $(M/2 + 1)^+$. A esta solución (0.50 mL) se le añadieron **PII-1** (9.5 mg, 18 µmol) y DIPEA (4.7 mg, 36 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, lo que se controló mediante LCMS. La mezcla se purificó mediante prep-HPLC para dar el compuesto **L-10a** (14 mg, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 1499 $(M + 23)^+$.

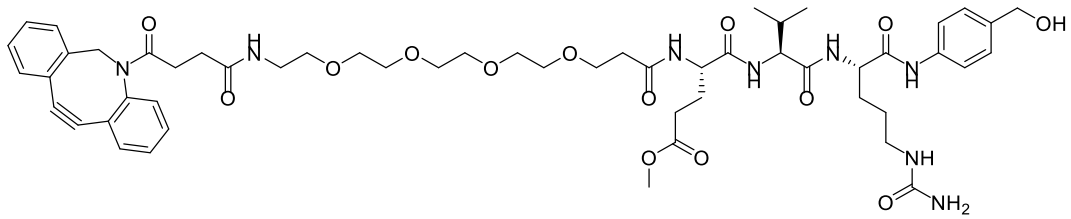
[00415] **Ácido (4*S*)-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoilamino)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}-4-{1-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido}butanoico (L8-PII-1)**



A una solución del compuesto **L-10a** (30 mg, 20 µmol) en dioxano (0.6 mL) y agua (0.2 mL) se le añadió hidróxido de

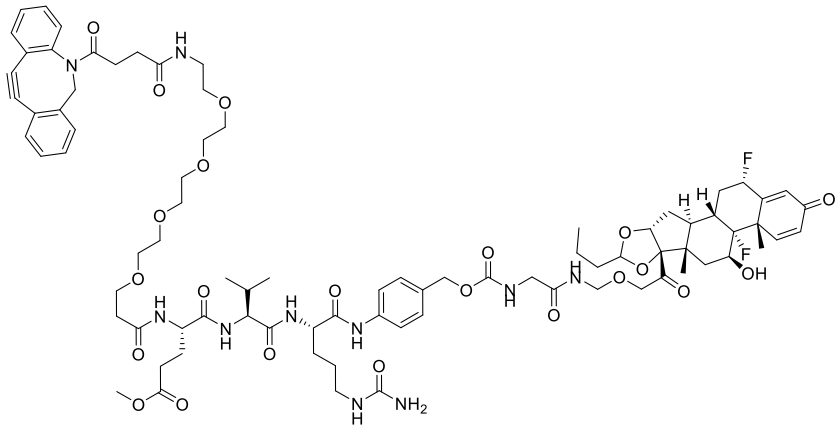
litio (3.0 mg, 0.12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, que fue monitoreada por LCMS. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar **L8-PII-1** (24 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 1463 $(M + 1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.03 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.46 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 11.4, 6.0 Hz, 3H), 6.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.46-5.31 (m, 2H), 5.17-4.96 (m, 3H), 4.71-4.58 (m, 4H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 3.87 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 3.25 (m, 3H), 3.14-2.84 (m, 3H), 2.44-1.80 (m, 18H), 1.80-1.67 (m, 6H), 1.63-1.40 (m, 10H), 1.40-1.32 (m, 6H), 1.28-1.22 (m, 6H), 0.96 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 14H) ppm.

[00416] **(4*S*)-4-[1-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^4,^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoilamino)-1-{[4-(hidroximetil)fenil]carbamoil}butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}butanoato de metilo (L-8b)**



Siguiendo un procedimiento similar al de **L-8a**, excepto que sustituyendo con **L-1b** el **L-1a**, el compuesto **L-8b** (70 mg, 47% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 529 $(M/2 + 1)^+$.

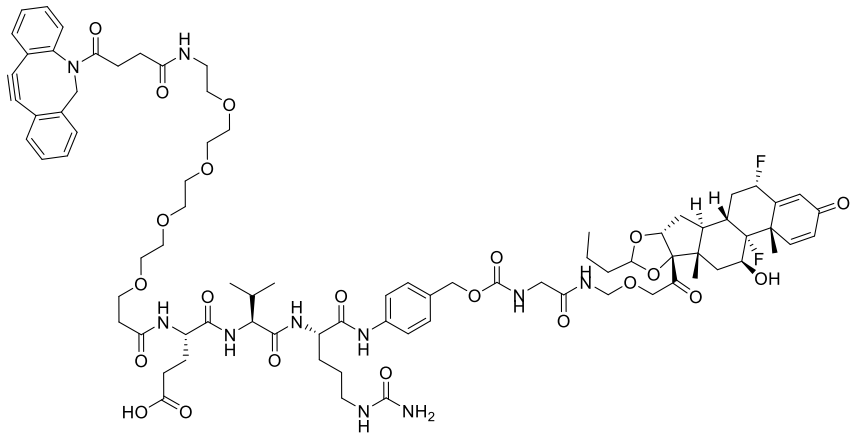
[00417] **(4*S*)-4-[1-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoilamino)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}butanoato de metilo (L-10b)**



A una solución del compuesto **L-8b** (7.0 mg, 6.6 µmol) en DMF (0.5 ml) se le añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo

(1.3 mg, 6.7 µmol) y DIPEA (1.7 mg, 13 µmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas, lao cual se controló mediante LCMS. La solución que contiene el compuesto **L-9b** se utilizó en el siguiente paso sin purificación. ESI m/z: 612 $(M/2 + 1)^+$. A esta solución (2.4 µmol (calc.)) se le añadieron **PIII-1** (1.4 mg, 2.4 µmol) y DIPEA (0.6 mg, 4.8 µmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas, que se controló mediante LCMS. La mezcla se purificó mediante prep-HPLC para dar el compuesto **L-10b** (3 mg, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 819 $(M/2 + 1)^+$.

[00418] **Ácido (4*S*)-4-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoilamino)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}butanoico (L2-PIII-1)**



A una solución del compuesto **L-10b** (9 mg, 5.5 µmol) en dioxano (0.6 ml) y agua (0.2 mL) se le añadió hidróxido de litio (0.42 mg, 16.7 µmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas y se controló mediante LCMS. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar enlazador-carga útil **L2-PIII-1** (3 mg, 32% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 812 $(M/2 + 1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 10.20 (s, 1H), 8.70-8.60 (m, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.90-7.20 (m, 13H), 6.15-6.10 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.80-5.50 (m, 4H), 5.10-4.95 (m, 3H), 4.80 (s, 1H), 4.75-4.50 (m, 4H), 4.40-4.10 (m, 5H), 3.60-3.55 (m, 26H), 3.50-3.25 (m, 6H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.40-2.20 (m, 5H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.90-1.20 (m, 15H), 0.90-0.80 (m, 8H) ppm.

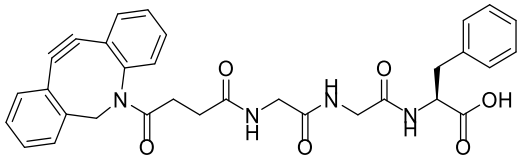
Síntesis de enlazador-cargas útiles L4-PI, L9-PII-1, L10-PII-1, L11-PII-2, L12-PII-2, L13-PII-1, L14-PII-1, L3-PIII-1, L9-PIII-1, L12-PIII-5, L13-PIII-1, L4-PIII-1, y **L14-**

PIV

[00419] El enlazador-cargas útiles **L4-PI**, **L9-PII-1**, **L10-PII-1**, **L11-PII-2**, **L12-PII-2**, **L13-PII-1**, **L14-PII-1**, **L3-PIII-1**, **L9-PIII-1**, **L12-PIII-5**, **L13-PIII-1**, **L4-PIII-1**, y **L14-PIV** fueron sintetizados de acuerdo con la figura 5 y los siguientes procedimientos.

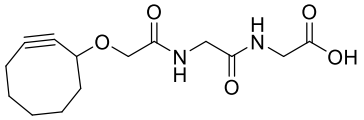
Síntesis del intermediarios L-12a-g

[00420] **Ácido (2*S*)-2-{2-[2-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)acetamido]acetamido}-3-fenilpropanoico (L-12a)**



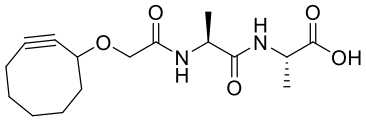
A una solución de compuesto **L-1e** (0.28 g, 0.69 mmol) y péptido **L-11a** (Gly-Gly-Phe-OH, 0.19 g, 0.69 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió DIPEA (0.37 mL, 2.1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, que se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (acetonitrilo al 0-100% en bicarbonato de amonio acuoso (10 mM)) para dar el compuesto **L-12a** (0.31 g, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 567.0 $(M + H)^{+}$.

[00421] **Ácido 2-{2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]acetamido}acético (L-12b)**



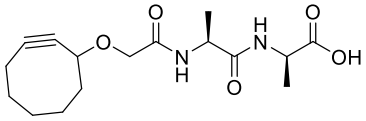
Siguiendo un procedimiento similar al de **L-12a**, excepto que sustituyendo con Gly-Gly-OH (**L-11b**) el Gly-Gly-Phe-OH y sustituyendo con **L-1d** el **L-1e**, el intermediario **L-12b** (36 mg, 60% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 297.2 $(M + 1)^+$.

[00422] **Ácido (2*S*)-2-[(2*S*)-2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]propanamido]propanoico (L-12c)**



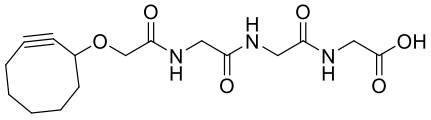
Siguiendo un procedimiento similar al de **L-12a**, excepto que sustituyendo con Ala-Ala-OH (**L-11c**) el Gly-Gly-Phe-OH y sustituyendo con **L-1d** el **L-1e**, el intermediario **L-12c** (35 mg, 91% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 325.3 $(M + 1)^+$.

[00423] **Ácido (2*R*)-2-[(2*S*)-2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]propanamido]propanoico (L-12d)**



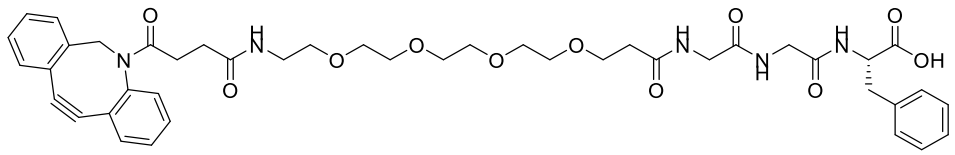
Siguiendo un procedimiento similar al de **L-12a**, excepto que sustituyendo con Ala-(*D*)-Ala-OH (**L-11d**) el Gly-Gly-Phe-OH y sustituyendo con **L-1d** el **L-1e**, el intermediario **L-12d** (38 mg, 64% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 325.2 $(M + 1)^+$.

[00424] **Ácido 2-(2-{2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]acetamido}acetamido)acético (L-12e)**



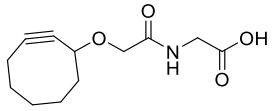
A una suspensión de péptido **L-11e** (Gly-Gly-Gly-OH, 0.34 g, 1.8 mmol) en DMF (13 mL) se le añadió una solución de **L-1d** (0.50 g, 1.8 mmol) en THF (6 mL) y DIPEA (0.69 g, 5.4 mmol) y la mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se filtró, la solución de filtrado transparente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (acetonitrilo al 0-20% en agua) para dar el compuesto **L-12e** (0.13 g, 21% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 354.2 $(M + H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 12.6 (s, 1H), 8.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.94 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 7H), 2.29-2.06 (m, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.91-1.71 (m, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 1H) ppm.

[00425] **Ácido (2*S*)-2-(2-{2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]acetamido}acetamido)-3-fenilpropanoico (L-12f)**



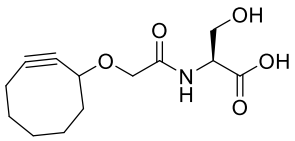
Siguiendo el procedimiento similar al de **L-12a**, excepto que sustituyendo con compuesto **L-1b** el **L-1e**, el intermediario **L-12f** (15 mg, 51% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 408.2 $(M/2 + 1)^{+}$.

[00426] **Ácido 2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]acético (L-12g)**



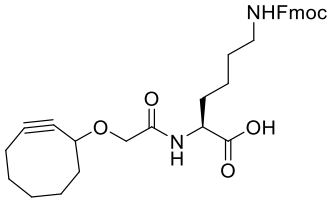
Siguiendo un procedimiento similar al de **L-12a**, excepto que sustituyendo con glycina el Gly-Gly-Phe-OH y sustituyendo con **L-1d** el **L-1e**, el intermediario **L-12g** (0.10 g, 61% de rendimiento) fue obtenido como aceite incoloro. ESI m/z: 240.2 $(M + 1)^{+}$.

[00427] **Ácido (2*S*)-2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]-3-hidroxipropanoico (L-12h)**



Siguiendo un procedimiento similar al de **L-12a**, excepto que sustituyendo con serina el Gly-Gly-Phe-OH y sustituyendo con **L-1d** el **L-1e**, el intermediario **L-12h** (90 mg, 93% de rendimiento) fue obtenido como aceite amarillo. ESI m/z: 270.3 $(M + 1)^+$.

[00428] **Ácido (2*S*)-2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]-6-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}hexanoico (L-12i)**



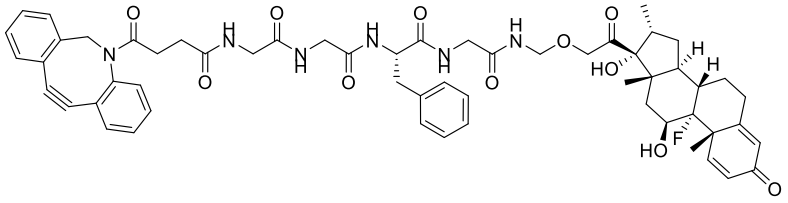
Siguiendo un procedimiento similar al de **L-12a**, excepto que sustituyendo con H-Lys(Fmoc)-OH el Gly-Gly-Phe-OH y sustituyendo con **L-1d** el **L-1e**, el intermediario **L-12i** (30 mg, 78% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 533.1 $(M + 1)^+$.

Procedimiento general para péptido Enlazador-Cargas útiles (figura 5)

[00429] A una mezcla de intermedio **L-12** (1.0 equiv.) en DMF o DCM (25 mM) se le añadieron HATU, EDCI o HOSu (1.5 equiv.) y DIPEA (3.0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2

h a temperatura ambiente antes de la adición de la carga útil correspondiente (1.0 equiv.), HOBt y DIPEA en DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2-20 horas y se controló mediante LCMS. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar péptido enlazador-carga útil (22-56% de rendimiento) como un sólido blanco.

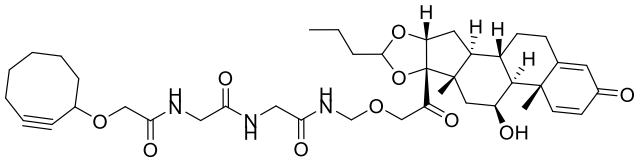
[00430] **4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-*N*-{[({[(1*S*)-1-({[({2-[(1*R*,2*S*,10*S*,11*S*,13*R*,14*R*,15*S*,17*S*)-1-fluoro-14,17-dihidroxi-2,13,15-trimetil-5-oxotetraciclo[8.7.0.0^{2},^{7}.0^{11},^{15}]heptadeca-3,6-dien-14-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)-2-feniletil]carbamoil}metil)carbamoil]metil}-4-oxobutanamida (L4-PI)**



Siguiendo el procedimiento general para péptido enlazador-cargas útiles, a partir de **L-12a** y **PI**, el enlazador-carga útil **L4-PI** (13 mg, 30% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 606.0 $(M - M_{NHCH2DEX})^{+}$, 635.1 $(M - M_{Dex} + H)^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.60-8.55 (m, 1H), 8.35-8.27 (m, 1H), 8.20-7.95 (m, 3H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H),

7.39-7.31 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.24-6.16 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.28-5.26 (m, 1H), 5.01 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.78-3.66 (m, 3H), 3.64-3.57 (m, 3H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 3H), 2.37-2.23 (m, 3H), 2.17-2.03 (m, 3H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 1H), 1.16-1.01 (m, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. ^{19}F RMN (376 MHz, $DMSO_{d6}$) δ -164.47 ppm.

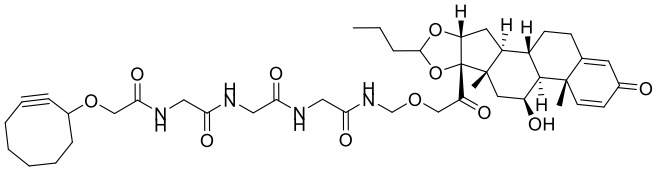
[00431] **2-(Ciclooct-2-in-1-iloxi)-*N*-[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]acetamida (L9-PII-1)**



Siguiendo el procedimiento general para péptido enlazador-cargas útiles, a partir de **L-12g** y **PII-1**, el enlazador-carga útil **L9-PII-1** (20 mg, 56% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco después de la purificación mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en ácido fórmico

acuoso (0.01%)). ESI m/z: 308.1 (M – M_{bud} + H)$^+$, 738.3 (M + H)$^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 8.68-8.64 (m, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.18-5.02 (m, 1H), 4.72-4.45 (m, 5H), 4.33-4.14 (m, 3H), 3.96-3.72 (m, 6H), 2.31-1.71 (m, 13H), 1.62-1.49 (m, 6H), 1.43-1.25 (m, 7H), 1.01-0.92 (m, 2H), 0.87-0.81 (m, 6H) ppm.

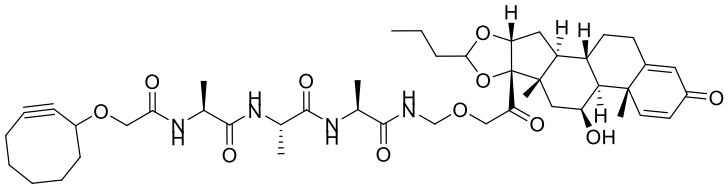
[00432] **2-(Ciclooct-2-in-1-iloxi)-*N*-({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]carbamoil}metil)acetamida (L10-PII-1)**



Siguiendo el procedimiento general para péptido enlazador-cargas útiles, a partir de **L-12b** y **PII-1**, el enlazador-carga útil **L10-PII-1** (20 mg, 54% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco después de la purificación mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.01%)). ESI m/z: 365.1 (M – M_{bud} + H)$^+$, 795.3 (M + H)$^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 8.69-8.63 (m, 1H), 8.24-8.19 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.17 (d, J = 10.5 Hz,

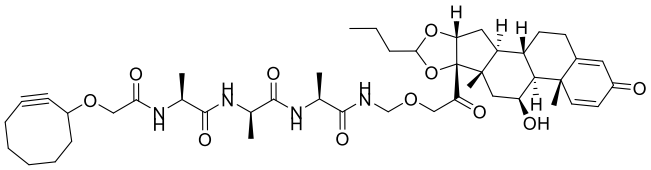
1H), 5.92 (s, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 4.75-4.46 (m, 5H), 4.35-4.15 (m, 3H), 3.95-3.71 (m, 8H), 2.31-1.70 (m, 13H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.48-1.24 (m, 7H), 1.04-0.81 (m, 8H) ppm.

[00433] **(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[2-(Ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]propanamido]propanamido]-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)propanamida (L11-PII-2)**



Siguiendo el procedimiento general para péptido enlazador-cargas útiles, a partir de **L-12c** y **PII-2**, el enlazador-carga útil **L11-PII-2** (3.0 mg, 22% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco después de la purificación mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)). ESI m/z: 407.3 (M – M_{bud} + H)$^{+}$, 859.5 (M + Na)$^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol$_{d4}$) δ 7.47 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 6.29-6.26 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.36 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.22-5.14 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 2H), 4.65-4.48 (m, 2H), 4.46-4.25 (m, 6H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.71-2.63 (m,1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.30-2.03 (m, 7H), 1.98-1.80 (m, 5H), 1.73-1.60 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.44-1.38 (m, 10H), 1.24-1.23 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 7H) ppm.

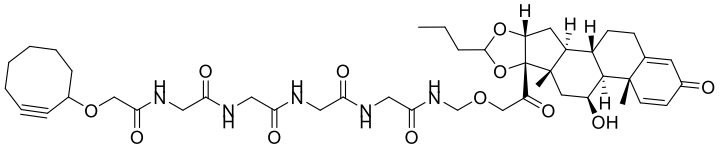
[00434] **(2*S*)-2-[(2*R*)-2-[(2*S*)-2-[2-(Ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]propanamido]propanamido]-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)propanamida (L12-PII-2)**



Siguiendo el procedimiento general para péptido enlazador-cargas útiles, a partir de **L-12d** y **PII-2**, el enlazador-carga útil **L12-PII-2** (3.5 mg, 22% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco después de la purificación mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)). ESI m/z: 407.3 (M – M_{bud} + H)$^{+}$, 859.5 (M + Na)$^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol$_{d4}$) δ 7.47 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.36 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.23-5.12 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 2H), 4.66-4.48 (m, 2H), 4.45-4.24 (m, 6H), 4.06-3.89 (m, 2H), 2.72-2.61 (m,1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.30-2.01 (m, 7H), 1.98-1.80 (m, 5H), 1.75-1.58 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.44-1.38 (m, 10H), 1.36-1.27 (m, 2H), 0.98-0.88 (m, 7H) ppm.

[00435] **2-(Ciclooct-2-in-1-iloxi)-*N*-{[({[({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-**

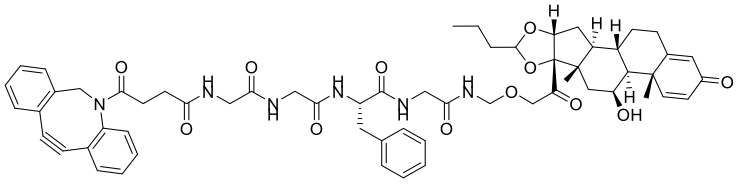
14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]carbamoil}metil)carbamoil]metil}acetamida (L13-PII-1)



Siguiendo el procedimiento general para péptido enlazador-cargas útiles, a partir de **L-12e** y **PII-1**, el enlazador-carga útil **L13-PII-1** (14 mg, 16% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco después de la purificación mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en amoniaco acuoso (10 mM)). ESI m/z: 422.3 $(M - M_{bud} + H)^+$, 874.5 $(M + Na)^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.68-8.63 (m, 1H), 8.22-8.14 (m, 3H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.18-6.16 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.18-5.16 (m, 0.5H), 5.04-5.02 (m, 0.5H), 4.73-4.45 (m, 5H), 4.33-4.14 (m, 3H), 3.95-3.71 (m, 10H), 2.36-1.69 (m, 12H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.44-1.23 (m, 8H), 1.01-0.81 (m, 8H) ppm.

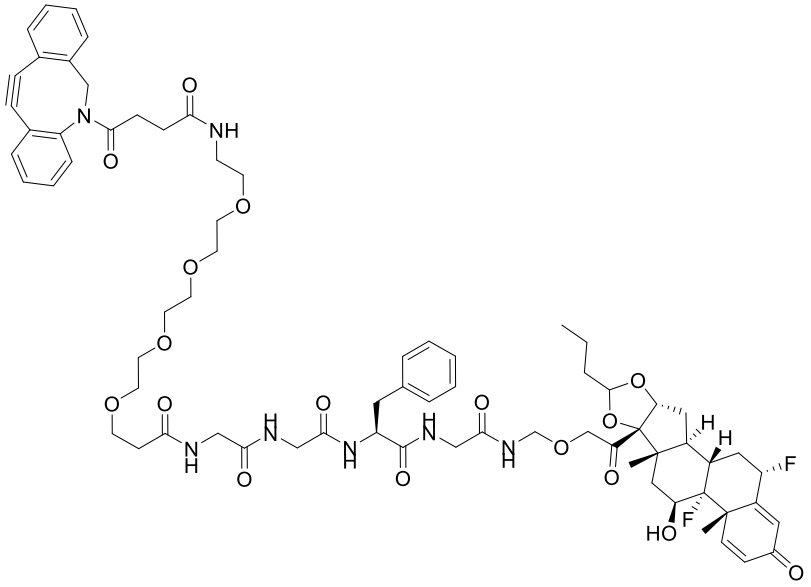
[00436] **4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-*N*-{[({[(1*S*)-1-({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)-2-feniletil]carbamoil}metil)carbamoil]metil}-4-oxobutanamida**

(L14-PII-1)



Siguiendo el procedimiento general para péptido enlazador-cargas útiles, a partir de **L-12a** y **PII-1**, el enlazador-carga útil **L14-PII-1** (0.22 g, 64% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco después de la purificación mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)). ESI m/z: 606.0 $(M - M_{NHCH2Bud})^+$, 635.0 $(M - M_{Bud} + H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.63-8.53 (m, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 8.20-7.97 (m, 3H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.19-6.11 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.16 (t, J = 4.8 Hz, 0.5H), 5.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 0.5H), 4.73-4.72 (m, 2H), 4.64-4.56 (m, 3H), 4.51-4.46 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.19 (t, J = 18.5 Hz, 1H), 3.79-3.68 (m, 3H), 3.62-3.57 (m, 3H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 13.7, 4.0 Hz, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 0.5H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 0.5H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.38-1.37 (m, 3H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.01-0.89 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 6H) ppm.

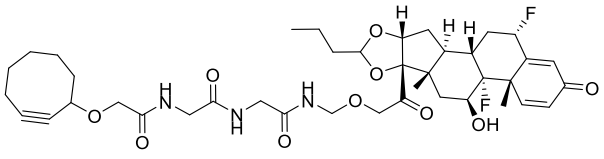
[00437] **1-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-*N*-{[({[(1*S*)-1-({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)-2-feniletil]carbamoil}metil)carbamoil]metil}-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida (L3-PIII-1)**



A una solución del compuesto **L-12f** (60 mg, 74 µmol) en DCM (6 mL) se le añadieron HOSu (19 mg, 0.16 mmol), y EDCI (31 mg, 0.16 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Luego, el residuo se disolvió en DMF seca (2 mL). A la solución se le añadieron DIPEA (45 mg, 0.35 mmol) y **PIII-1** (48 mg, 88 µmol),

y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas, lo cual se controló por LCMS. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar **L3-PIII-1** (5 mg, 4% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 882.3 $(M - Bud)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.65-8.56 (m, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 8.20-7.97 (m, 3H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.42-7.28 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 5H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.72-5.48 (m, 2H), 5.49-5.48 (m, 1H), 5.09-4.98 (m, 1H), 4.68-4.48 (m, 4H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 5H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.54-3.39 (m, 12H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 3H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.83-1.67 (m, 2H), 1.62-1.24 (m, 10H), 0.91-0.75 (m, 6H) ppm.

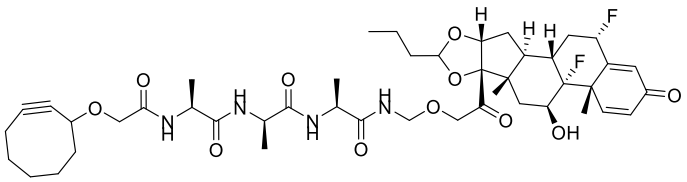
[00438] **2-(Ciclooct-2-in-1-iloxi)-*N*-[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^2,^{9}.0^4,^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]acetamida (L9-PIII-1)**



Siguiendo el procedimiento general para péptido

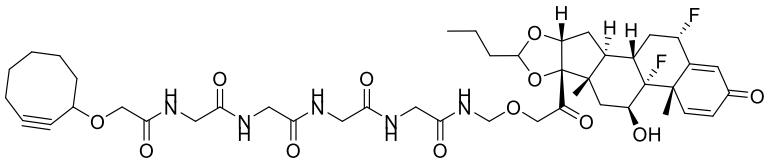
enlazador-cargas útiles, a partir de **L-12g** y **PIII-1**, el enlazador-carga útil **L9-PIII-1** (13 mg, 31% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco después de la purificación mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)). ESI m/z: 774.3 $(M + H)^+$, 308.1 $(M - M_{III} + H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.66 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 10.3, 0.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.73-5.53 (m, 1H), 5.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.65 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.62-4.56 (m, 2H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 2H), 3.97-3.69 (m, 6H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 3H), 2.13-1.81 (m, 5H), 1.80-1.68 (m, 3H), 1.61-1.51 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.45-1.29 (m, 4H), 1.24 (s, 1H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H) ppm.

[00439] **(2*S*)-2-[(2*R*)-2-[(2*S*)-2-[2-(Ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]propanamido]propanamido]-*N*-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)propanamida (L12-PIII-5)**



Siguiendo el procedimiento general para péptido enlazador-cargas útiles, a partir de **L-12d** y **PIII-5**, el enlazador-carga útil **L12-PIII-5** (3.5 mg, 21% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco después de la purificación mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)). ESI m/z: 895.5 $(M + Na)^+$, 407.3 $(M - M_{III} + H)^+$. H RMN (400 MHz, metanol$_{d4}$) δ 7.40-7.32 (m, 1H), 6.37-6.34 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.64-5.47 (m, 1H), 5.37-5.35 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 2H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 6H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.74-2.57 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 5H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.98-1.76 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.46-1.38 (m, 10H), 1.35-1.33 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 7H) ppm.

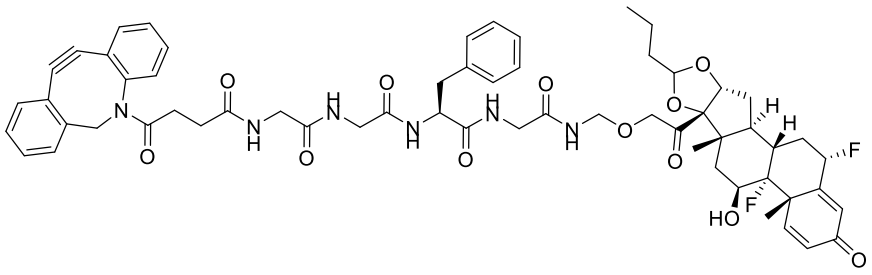
[00440] **2-(Ciclooct-2-in-1-iloxi)-*N*-{[({[({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]carbamoil}metil)carbamoil]metil}acetamida (L13-PIII-1)**



Siguiendo el procedimiento general para péptido

enlazador-cargas útiles, a partir de **L-12e** y **PIII-1**, el enlazador-carga útil **L13-PIII-1** (8 mg, 17% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco después de la purificación mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)). ESI m/z: 888.4 $(M + H)^+$, 422.1 $(M - M_{III} + H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.73-8.63 (m, 1H), 8.24-8.17 (m, 2H), 7.85 (t, J = 5.2 Hz, 1H),7.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.74-5.47 (m, 2H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 3H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 8H), 3.30 (s, 1H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.35-2.14 (m, 3H), 2.12-1.91 (m, 4H), 1.90-1.66 (m, 4H), 1.61-1.51 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.45-1.20 (m, 5H), 0.96-0.92 (m, 1H), 0.89-0.79 (m, 6H) ppm.

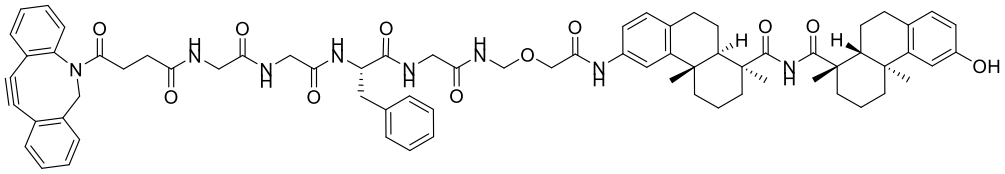
[00441] **4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-*N*-{[({[(1*S*)-1-({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)-2-feniletil]carbamoil}metil)carbamoil]metil}-4-oxobutanamida (L4-PIII-1)**



Siguiendo el procedimiento general para péptido enlazador-cargas útiles, a partir de **L-12a** y **PIII-1**, el enlazador-carga útil **L4-PIII-1** (23 mg, 25% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco después de la purificación mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)). ESI m/z: 1124.5 $(M + Na)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.65-8.56 (m, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.97-8.20 (m, 3H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.40-7.28 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 5H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.72-5.52 (m, 1H), 5.49-5.48 (m, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 4.68-4.48 (m, 4H), 4.74 (s, 1H), 4.62-4.44 (m, 4H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 3H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.83-1.67 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.46-1.22 (m, 3H), 0.86-0.78 (m, 6H) ppm.

[00442] **(1*S*,4a*S*,10a*R*)-*N*-[(1*S*,4a*S*,10a*R*)-6-[2-({2-[(2*S*)-2-{2-[2-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^4,^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)acetamido]acetamido}-3-fenilpropanamido]acetamido}metoxi)acetamido]-1,4a-dimetil-**

1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carbonil]-6-hidroxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carboxamida (L14-PIV)

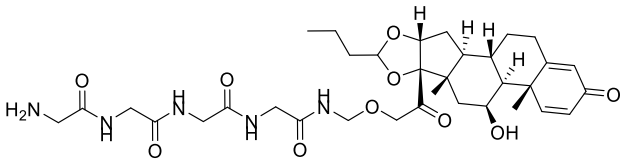


Siguiendo el procedimiento general para péptido enlazador-cargas útiles, a partir de **L-12a** y **PIV**, el enlazador-carga útil **L14-PIV** (8.4 mg, 46% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco después de la purificación mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)). ESI m/z: 635 $(M - M_{IV} + H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 9.53 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20-7.96 (m, 4H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 5H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.2 y 2.2 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 13.9 y 1.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.80-3.66 (m, 3H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.91-2.59 (m, 7H), 2.34-2.23 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 4H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 5H), 1.67-1.51 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25-1.22 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm.

Síntesis de enlazador-cargas útiles L15-PII-1, L16-PII-1, y L5-PIII-1 (figura 6)

[00443] El enlazador-carga útil **L15-PII-1**, **L16-PII-1**, y **L5-PIII-1** se sintetizó de acuerdo con la figura 6 y los siguientes procedimientos.

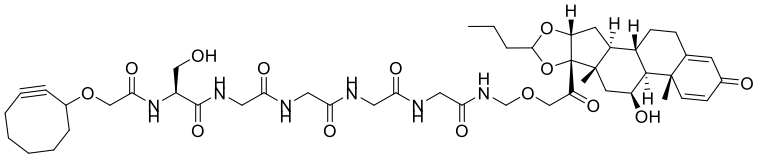
[00444] **2-Amino-*N*-({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]carbamoil}metil)acetamida (L-14a)**



A una mezcla de Fmoc-Gly-Gly-Gly-OH (**L-11g**, 41 mg, 0.10 mmol) en DMF (4.0 mL) se le agregaron HATU (38 mg, 0.10 mmol) y DIPEA (39 mg, 0.30 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición del compuesto **PII-1** (50 mg, 97 µmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, que se controló mediante LCMS. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0-100% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)) para dar el compuesto **L-13a** (36 mg, ESI m/z: 932.1 (M + Na)$^{+}$) como un

sólido blanco, que luego se disolvió en DMF (2 mL). A la solución se le añadió piperidina (17 mg, 0.20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que se eliminó totalmente el Fmoc, según se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)) para dar el compuesto **L-14a** (26 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 688.2 $(M + H)^+$.

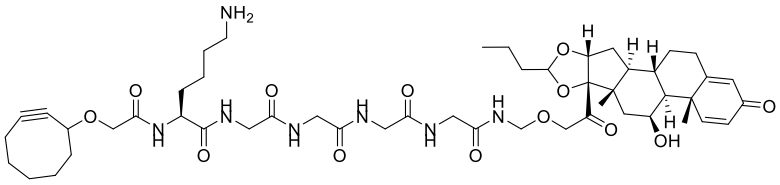
[00445] **(2*S*)-2-[2-(Ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]-3-hidroxi-*N*-{[({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]carbamoil}metil)carbamoil]metil}propanamida (L15-PII-1)**



A una solución del compuesto **L-12h** (50 mg, 0.19 mmol) en DMF (4.0 ml) se le añadieron HOSu (40 mg, 0.38 mmol) y EDCI (70 mg, 0.38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas hasta que se consumiera totalmente **L-12h**. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (acetonitrilo al 0-

100% en agua) para dar el éster activo. El éster activo (9.0 mg, bruto) se añadió a una mezcla de compuesto **L-14a** (15 mg, 22 µmol) y DIPEA (9.0 mg, 70 µmol) en DMF (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, que se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)) para dar enlazador-carga útil **L15-PII-1** (11 mg, 14% de rendimiento a partir de **L-14a**) como un sólido blanco. ESI m/z: 509.1 $(M - M_{Bud} + H)^+$; 961.4 $(M + Na)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.80-8.65 (m, 1H), 8.41-8.06 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 1H), 6.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20-5.01 (m, 1H), 4.84-4.43 (m, 5H), 4.37-4.26 (m, 2H), 4.25-4.14 (m, 1H), 3.97-3.80 (m, 1H), 3.79-3.55 (m, 8H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.24-2.05 (m, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 4H), 1.63-1.47 (m, 5H), 1.45-1.20 (m, 8H), 0.98-0.90 (m, 5H), 0.89-0.78 (m, 6H) ppm.

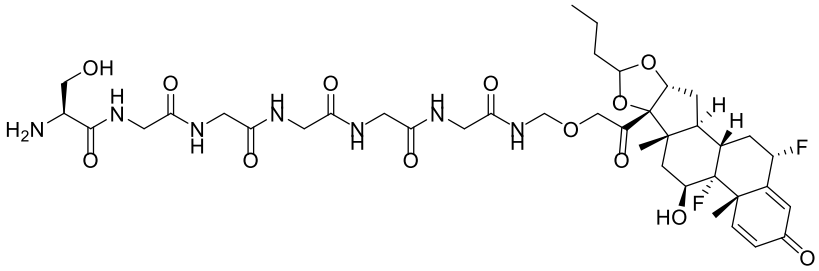
[00446] **(2*S*)-6-Amino-2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]-*N*-{[({[({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]carbamoil}metil)carbamoil]metil}hexanamida (L16-PII-1)**



A una solución de **L-12i** (25 mg, 47 µmol) en DMF (2.0 mL) se le añadieron HOSu (11 mg, 94 µmol) y EDCI (18 mg, 94 µmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (acetonitrilo al 0-100% en agua) para dar el éster activo (17 mg). El éster activo (12 mg, 18 µmol) se añadió a una solución del compuesto **L-14a** (12 mg, 17 µmol) en DMF (2.0 mL) antes de la adición de DIPEA (6.6 mg, 51 µmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, que se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se separó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0-100% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)) para dar Fmoc-**L16-PII-1** (11 mg) como un sólido blanco, que se disolvió en DMF (2.0 mL). A la solución se le añadió piperidina (4.3 mg, 51 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora hasta que se eliminó totalmente el Fmoc, según se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (0-100% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)) para dar enlazador-carga útil **L16-PII-1** (12 mg, 76% de rendimiento a partir de **L-14a**) como un sólido blanco. ESI

m/z: 490.9 $(M/2 + H)^+$, 980.7 $(M + H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.80-8.73 (m, 1H), 8.49-8.41 (m, 2H), 8.33-8.28 (m, 1H), 8.27-8.21 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 14.0, 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 6.19-6.16 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.18-5.16 (m, 0.5H), 5.03 (d, J = 7.4 Hz, 0.5H), 4.85 (s, 1H), 4.72 (d, J = 4.2 Hz, 0.5H), 4.65-4.53 (m, 3H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 3H), 4.24 (s, 0.5H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 6H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.15-1.83 (m, 7H), 1.82-1.64 (m, 6H), 1.64-1.46 (m, 8H), 1.45-1.23 (m, 9H), 1.17-1.06 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 6H) ppm.

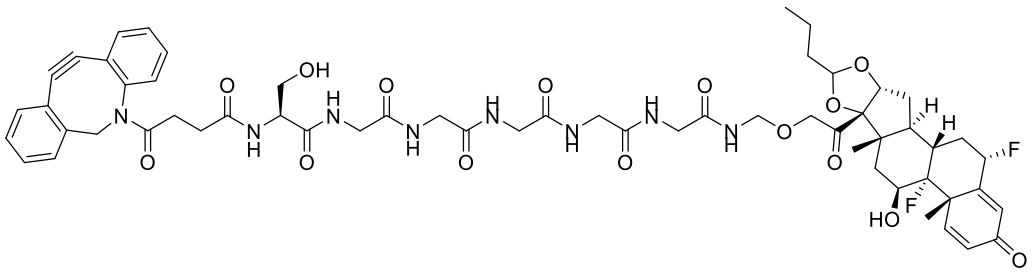
[00447] **(2*S*)-2-Amino-*N*-[({[({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]carbamoil}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]-3-hidroxipropanamida (L-14b)**



A una solución de la carga útil **PIII-1** (0.20 g, 0.36

mmol) y péptido Fmoc-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly **L-11h** (0.20 g, 0.36 mmol) en DMF (4 mL) se le añadieron HATU (0.21 g, 0.55 mmol) y DIPEA (0.14 g, 1.1 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante la noche, lo que se controló mediante LCMS. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para dar **L-13b** (0.16 g, ESI m/z: 624 $(M - M_{III} + H)^+$), que se disolvió en DMF (2 mL). A la solución se le añadió piperidina (42 mg, 0.50 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una hora hasta que el Fmoc se eliminó totalmente según LCMS. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC para dar el compuesto **L-14b** (98 mg, 77% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 868 $(M + 1)^+$.

[00448] **4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0⁴,⁹]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-*N*-[(1*S*)-1-{[({[({[({[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]carbamoil}metil)carbamoil]metil}carbamoil)metil]carbamoil}-2-hidroxietil]-4-oxobutanamida (L5-PIII-1)**



A una solución del compuesto **L-14b** (0.11 g, 0.13 mmol) en DMF (4 mL) se le añadieron compuesto **L-1e** (39 mg, 0.13 mmol), HATU (72 mg, 0.19 mmol) y DIPEA (49 mg, 0.38 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 3 horas, lo cual se monitoreó por LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar enlazador-carga útil **L5-PIII-1** (35 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 1177 $(M + 23)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.24-7.93 (m, 6H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.41-7.24 (m, 4H), 6.30 (dd, J = 10 y 2.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.74-5.46 (m, 2H), 5.08-4.97 (m, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.67-4.57 (m, 3H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.39-4.11 (m, 3H), 3.83-3.67 (m, 9H), 3.66-3.47 (m, 3H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.17-1.95 (m, 3H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.481 (s, 3H), 1.44-1.20 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.86-0.78 (m, 6H) ppm.

Síntesis de enlazador-cargas útiles L7-PII-1, L17-PII1, L6-PII-9, y L6-PII-13

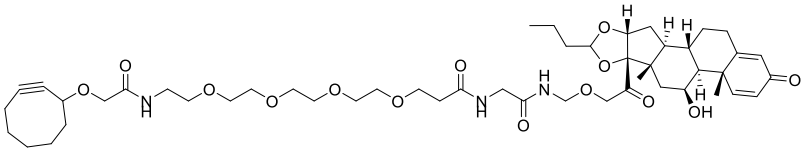
[00449] El enlazador-cargas útiles **L6-PII-9 y L7-PII-1** se sintetizaron de acuerdo con la figura 7 y los siguientes

procedimientos.

Procedimiento general para enlazador-cargas útiles sensibles al pH

[00450] A una mezcla del compuesto **L1-a,b,d,e** (1.0 equiv.) en DMF (25 mM) se le añadieron carga útil **PII-1, PII-9, o PII-13** (1.0 equiv.) y DIPEA (3.0 equiv.), y luego la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas, lo cual fue monitoreado por LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente por prep-HPLC para dar enlazador-carga útil **L7-PII-1, L17-PII1, L6-PII-9,** o **L6-PII-13** (19-51% de rendimiento) como un sólido blanco.

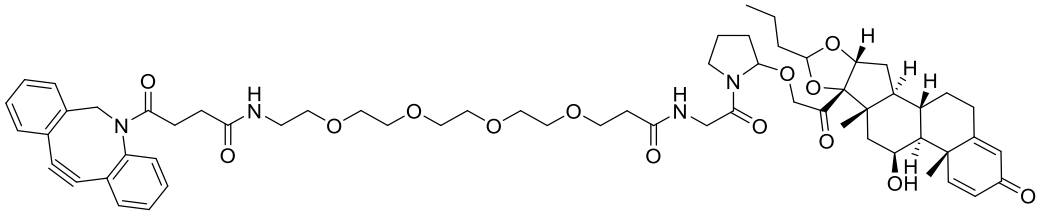
[00451] **1-[2-(Ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]-*N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida (L17-PII-1)**



Siguiendo el procedimiento general para el enlazador-cargas útiles sensibles al pH, a partir de **L-1a** y **PII-1**, el enlazador-carga útil **L17-PII-1** (30 mg, 22% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 498.3 $(M - M_{Bud} + H)^{+}$,

950.6 $(M + Na)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.73-8.59 (m, 1H), 8.27-8.15 (m, 1H), 7.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.21-6.11 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20-5.00 (m, 1H), 4.80-4.56 (m, 4H), 4.54-4.43 (m, 1H), 4.34-4.10 (m, 3H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 3H), 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54-3.46 (m, 12H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.34-2.15 (m, 3H), 2.14-2.01 (m, 2H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.64-1.46 (m, 6H), 1.45-1.20 (m, 8H), 1.14-0.90 (m, 2H), 0.89-0.76 (m, 6H) ppm.

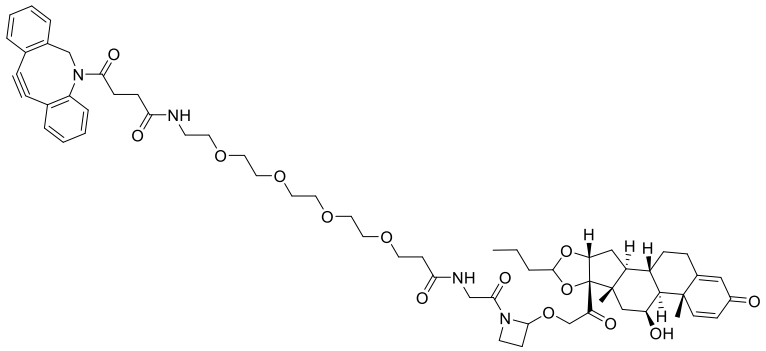
[00452] **1-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^{4},^{9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-*N*-[2-(2-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida (L6-PII-9)**



Siguiendo el procedimiento general para enlazador-cargas útiles sensibles al pH, a partir de **L-1b** y **PII-9**, el enlazador-carga útil **L6-PII-9** (30 mg, 51% de rendimiento) fue

obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 661.5 (M $-M_{Bud}$ + H)$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 8.11-8.02 (m, 1H), 7.77 (t, J = 5.2Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.40-7.27 (m, 4H), 6.18-6.15 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.44-5.30 (m, 1H), 5.18-5.00 (m, 2H), 4.85-4.48 (m, 3H), 4.33-4.17 (m, 2H), 4.00-3.83 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 3H), 3.48-3.45 (m, 13H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 6H), 1.86-1.67 (m, 6H), 1.60-1.42 (m, 4H), 1.38-1.23(m, 7H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.87-0.81 (m, 6H) ppm.

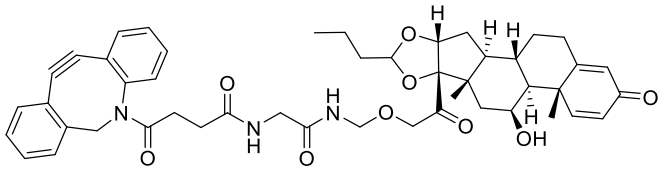
[00453] **1-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-*N*-[2-(2-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}azetidin-1-il)-2-oxoetil]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida (L6-PII-13)**



Siguiendo el procedimiento general para enlazador-

cargas útiles sensibles al pH, a partir de **L-1b** y **PII-13**, el enlazador-carga útil **L6-PII-13** (20 mg, 19% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 539.1 $(M/2 + H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.20 (s, 1H), 7.90-7.25 (m, 9H), 6.25-6.20 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.80-4.50 (m, 4H), 4.25-4.20 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 9H), 3.20-3.15 (m, 3H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.80-1.75 (m, 5H), 1.75-1.50 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 9H), 1.20-1.05 (m, 3H), 0.85-0.75 (m, 8H) ppm.

[00454] **4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-*N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}-4-oxobutanamida (L7-PII-1)**

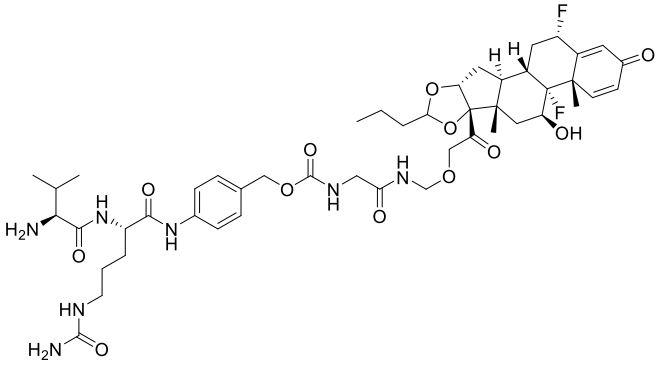


Siguiendo el procedimiento general para enlazador-cargas útiles sensibles al pH, a partir de **L-1e** y **PII-1**, el enlazador-carga útil **L7-PII-1** (30 mg, 50% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 804 $(M + 1)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.62-8.53 (m, 1H), 8.23-8.11 (m, 1H), 7.69-

7.61 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.43-7.26 (m, 4H), 6.20-6.13 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.20-5.00 (m, 2H), 4.76-4.40 (m, 5H), 4.32-4.10 (m, 2H), 3.69-3.53 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.14-1.93 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.62-1.46 (m, 4H), 1.42-1.20 (m, 7H), 1.14-0.90 (m, 2H), 0.87-0.75 (m, 6H) ppm.

Síntesis de enlazador-cargas útiles quirales que incluyen (*R*)-Glu y (*S*)-Glu en L2-PIII-1 (figura 8)

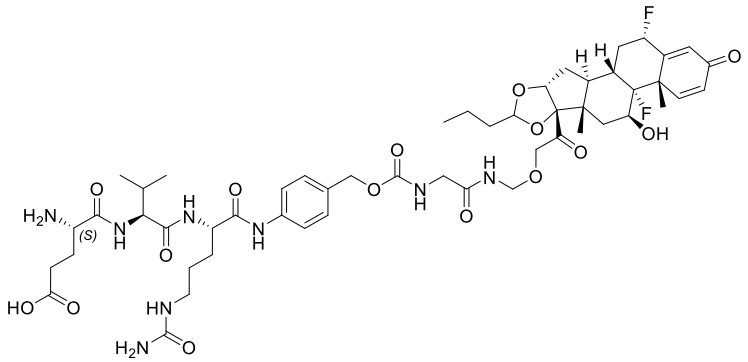
[00455] ***N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (103-8b)**



A una solución del compuesto crudo **103b** en DMF se le añadieron Fmoc-vcPAB-PNP (**11d**), DMAP, y DIPEA (50 mg, 0.39 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas hasta que

se consumiera la mayoría de las materias primas, lo cual fue monitoreado por LCMS. A continuación, se añadió piperidina a la mezcla de reacción. Después de que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, el Fmoc se eliminó totalmente de acuerdo con LCMS. La mezcla de reacción se purificó directamente por prep-HPLC (método B) para dar el compuesto **103-8b** (28 mg, 20% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 480 $(M/2 + H)^+$.

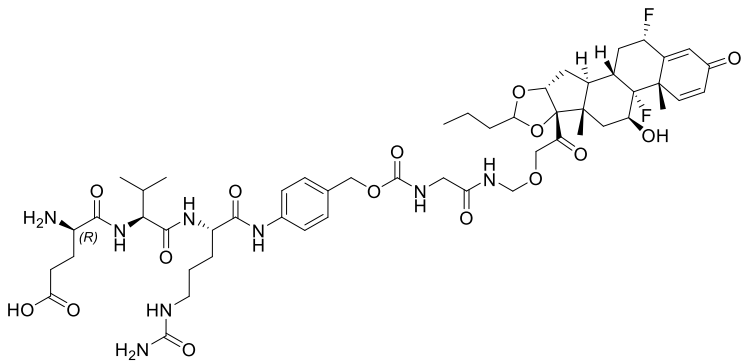
[00456] **Ácido (4*S*)-4-amino-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoilamino)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}butanoico (103-9a)**



A una solución del compuesto Boc-*L*-Glu(OTBU)-OH (0.15

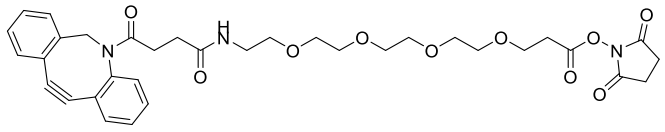
g, 0.50 mmol) en DMF (5 mL) se le añadieron HATU (0.19 g, 0.50 mmol) y DIPEA (0.13 g, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 minutos, antes de que se añadiera el compuesto **103-8b** (0.48 g, 0.50 mmol) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas hasta que **103-8b** se consumiera totalmente de acuerdo con LCMS. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la solución orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 mL). A la solución se le añadió TFA (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas, lo cual fue monitoreado por LCMS. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó directamente por prep-HPLC (método B) para dar compuesto **103-9a** (0.41 g, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 536.8 $(M/2 + H)^+$.

[00457] **Ácido (4*R*)-4-amino-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoilamino)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}butanoico (103-9b)**



Siguiendo el procedimiento similar al de **103-9a** excepto que sustituyendo con Boc-*D*-Glu(OTBU)-OH el Boc-*L*-Glu(OTBU)-OH, el compuesto **103-9b** (0.40 g, 74% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 536.8 $(M/2 + H)^+$.

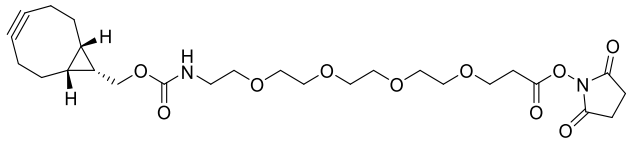
[00458] **1-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0⁴,⁹]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (5-1c)**



A una solución del compuesto **5c** disponible comercialmente (160 mg, 0.290 mmol) en DCM (20 mL) se le añadieron HOSu (73.3 mg, 0.637 mmol) y EDCI (122 mg, 0.637 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 24 horas, lo cual fue monitoreado por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto **5-1c** (159 mg, 84% de rendimiento). como aceite

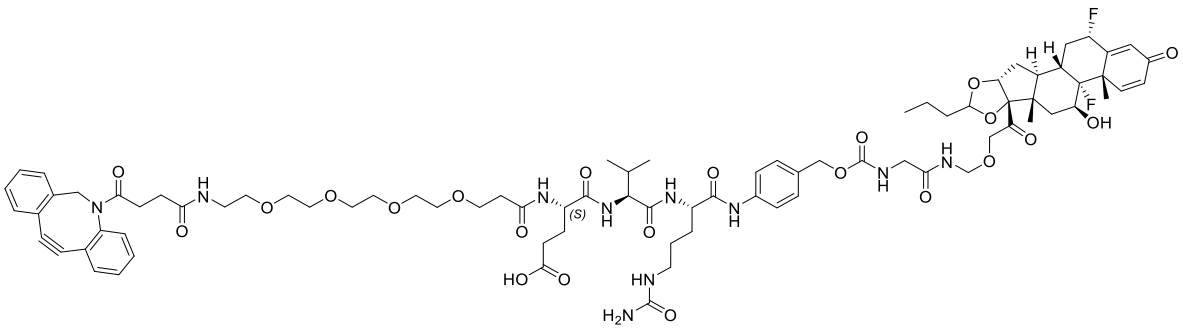
incoloro, que se usó sin purificación. ESI m/z: 650 $(M + H)^+$.

[00459] **1-[({*endo*-Biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetoxi}carbonil)amino]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo** (**5-1d**)



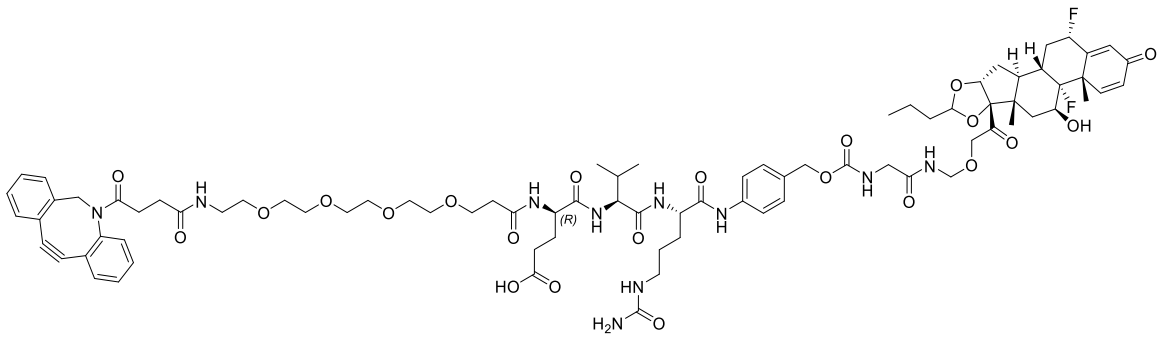
Siguiendo un procedimiento similar al de **5-1c,** excepto que sustituyendo con **5d** el **5c,** el compuesto **5-1d** (150 mg, 54% de rendimiento) fue obtenido como aceite incoloro, que se utilizó sin purificación adicional. ESI m/z: 539 $(M + H)^+$.

[00460] **Ácido (4*S*)-4-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoilamino)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}butanoico** (**L2-PIII-1**)



A una solución del compuesto **103-9a** (57 mg, 53 µmol) en DMF (1 mL) se le añadieron compuesto **5-1c** (36 mg, 56 µmol) y DIPEA (27 mg, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas, lo cual fue monitoreado por LCMS. La mezcla resultante se purificó después directamente por prep-HPLC (método B) para dar el compuesto **L2-PIII-1** (12 mg, 15% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 811.4 $(M/2 + H)^+$.

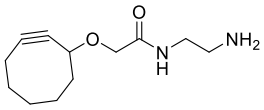
[00461] **Ácido (4*R*)-4-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoilamino)-1-[(4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}butanoico (**LP19**)



Siguiendo un procedimiento similar al de **L2-PIII-1**, excepto que sustituyendo con **103-9b** el **103-9a**, el compuesto **LP19** (14 mg, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 811.4 $(M/2 + H)^+$.

Síntesis de enlazador-carga útil de glucosa L18-PII-1 (figura 8B)

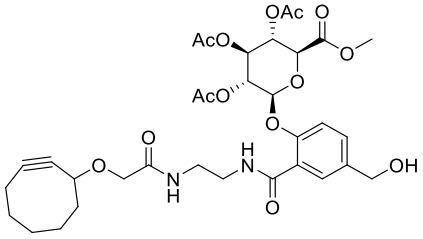
[00462] ***N*-(2-Aminoetil)-2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamida (L-15)**



A una solución de etilendiamina (0.71 g, 12 mmol) en DMF (2.0 mL) se le añadieron DIPEA (0.30 g, 2.4 mmol) y una solución del compuesto **L-1d** (0.33 g, 1.2 mmol) en DMF (3.0 mL) lentamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, lo cual fue monitoreado por LCMS. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (0-100% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (0.8 mM)) para dar el compuesto **L-15** (0.18 g, 68% de rendimiento) como

aceite incoloro. ESI m/z: 225.2 $(M + H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 7.74-7.63 (m, 1H), 4.28 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 4H), 2.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.27-2.06 (m, 3H), 1.94-1.71 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 1H) ppm.

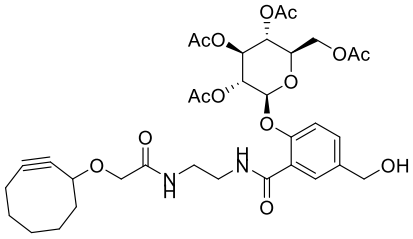
[00463] **(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(Acetiloxi)-6-[2-({2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]etil}carbamoil)-4-(hidroximetil)fenoxi]oxano-2-carboxilato de metilo (L-17a)**



A una mezcla del compuesto **L-16a** (sintetizado de acuerdo con WO 2018/182341 A1) (0.11 g, 0.23 mmol) y HATU (96 mg, 0.25 mmol) en DMF seca (4 mL) se le añadieron compuesto **L-15** (51 mg, 0.23 mmol) y DIPEA (89 mg, 0.69 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que **L-16a** se consumiera totalmente, según se controló por LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía flash en fase inversa (0-100% acetonitrilo en TFA acuoso (0.01%)) para dar el compuesto **L-17a** (0.14 g, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 691.4 $(M + H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06-8.04 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.01-6.98 (m,

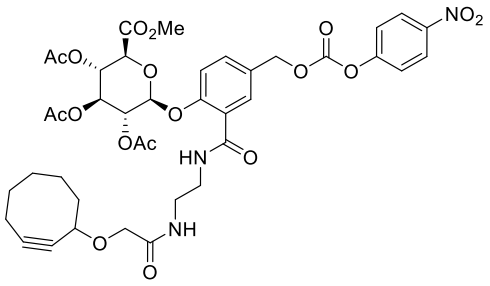
1H), 5.44-5.28 (m, 5H), 4.68 (s, 2H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67-3.48 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 15H), 1.93-1.79 (m, 3H), 1.70-1.38 (m, 3H) ppm.

[00464] **Acetato de [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(acetiloxi)-6-[2-({2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]etil}carbamoil)-4-(hidroximetil)fenoxi]oxan-2-il]metilo (L-17b)**



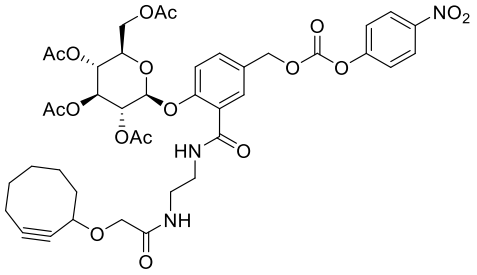
Siguiendo un procedimiento similar al de **L-17a**, excepto que sustituyendo con **L-16b** el **L-16a**, el compuesto **L-17b** (0.10 g, 80% de rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 705.3 $(M + H)^+$.

[00465] **(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-Tris(cetiloxi)-6-[2-({2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]etil}carbamoil)-4-{[(4-nitrofenoxicarbonil)oxi]metil}fenoxi]oxano-2-carboxilato de metilo (L-18a)**



A una solución del compuesto **L-17a** (0.14 g, 0.20 mmol) en DMF (2.0 mL) se le añadieron carbonato de bis(4-nitrofenilo) (55 mg, 0.18 mmol) y DIPEA (26 mg, 0.20 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40-60% de acetato de etilo en éter de petróleo) para el compuesto **L-18a** (85 mg, 49% de rendimiento) como aceite incoloro. ESI m/z: 856.0 $(M + H)^+$.

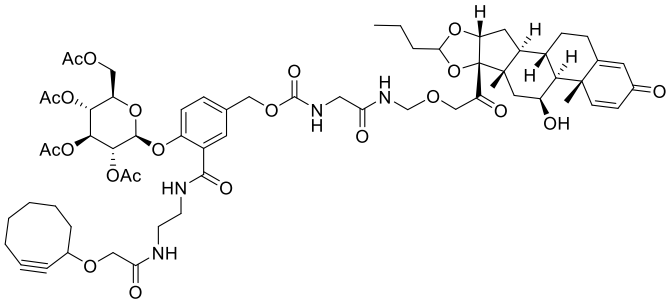
[00466] **Acetato de [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(acetiloxi)-6-[2-({2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]etil}carbamoil)-4-{[(4-nitrofenoxicarbonil)oxi]metil}fenoxi]oxan-2-il]metilo (L-18b)**



Siguiendo un procedimiento similar al de **L-18a**, excepto que sustituyendo con **L-17b** el **L-17a**, el compuesto **L-18b** (62 mg, 50% de rendimiento) fue obtenido como un sólido

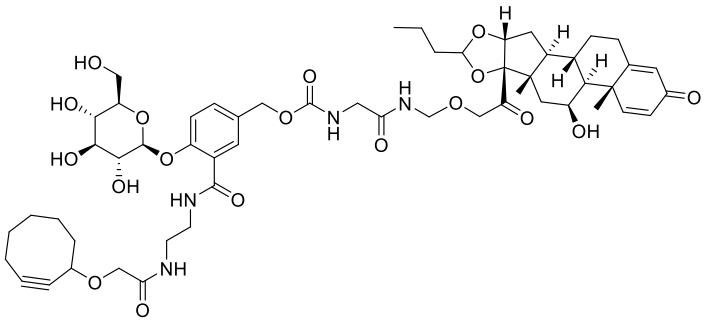
blanco. ESI m/z: 870.3 $(M + H)^+$.

[00467] **Acetato de [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-tris(acetiloxi)-6-[2-({2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]etil}carbamoil)-4-{[({[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamoil)oxi]metil}fenoxi]oxan-2-il]metilo (L-19a)**



A una solución del compuesto **L-18b** (59 mg, 68 µmol) en DMF (4.0 mL) se le añadieron carga útil **PII-1** (35 mg, 68 µmol), HOBt (9.1 mg, 68 µmol), y DIPEA (26 mg, 0.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida en fase reversa (0-100% de acetonitrilo en bicarbonato de sodio acuoso (10 mM)) para dar el compuesto **L-19a** (25 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 817.3 $(M - M_{Bud} + H)^+$.

[00468] ***N*-{[({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2},^{9}.0^{4},^{8}.0^{13},^{18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoil]metil}carbamato de [3-({2-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi)acetamido]etil}carbamoil)-4-{[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi}fenil]metilo (L18-PII-1)**



A una mezcla del compuesto **L-19a** (20 mg, 16 µmol) en metanol (2 mL) se le añadió una solución acuosa. hidróxido de litio (72 mM, 2 mL), y la mezcla se agitó a 15°C durante una hora, lo cual fue monitoreado por LCMS. La mezcla de reacción se acidificó mediante una solución acuosa. hidrocloruro (1 N) a pH 3 a 4, y luego se purificó mediante prep-HPLC (5-95% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%)) para dar enlazador-carga útil **L18-PII-1** (10 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 1101.6 $(M + Na)^{+}$. ^{1}H RMN (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.85-8.78 (m, 1H), 8.53-8.40 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 6.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.19-5.00 (m, 3H), 4.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.81-4.71 (m, 2H),

4.64-4.46 (m, 4H), 4.33-4.14 (m, 3H), 3.90-3.73 (m, 3H), 3.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 9H), 2.38-1.82 (m, 10H), 1.76-1.48 (m, 10H), 1.38-1.24 (m, 7H), 1.00-0.81 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 1

[00469] Este ejemplo demuestra procedimientos específicos para la conjugación específica de sitio de una enlazador-carga útil que contiene alquino a un anticuerpo.

[00470] En este ejemplo, los conjugados anticuerpo-fármaco específicos de sitio se pueden producir en dos pasos. En el primer paso, un resto de enlace azido, como azida-PEG3-amina, se une enzimáticamente al anticuerpo que tiene una glutamina (por ejemplo, etiqueta Q) mediante transglutaminasa microbiana (MTG) (por ejemplo, MTG EC 2.3.2.13, Zedira, Darmstadt, Alemania; ver WO 2017/147542, que se incorpora aquí en su totalidad). Los conjugados de anticuerpo-fármaco de sitio específico que tienen un DAR de dos pueden sintetizarse uniendo los restos de unión a los residuos Q295 de un anticuerpo que tiene una mutación N297D. Los conjugados de anticuerpo-fármaco específicos de sitio que tienen un DAR de cuatro pueden sintetizarse uniendo los restos de unión a los anticuerpos que tienen mutaciones N297Q. Las glutaminas Q295 y Q297 reaccionan con los restos de unión a través de MTG para proporcionar un DAR de cuatro. El segundo paso emplea la unión de una carga

útil enlazadora al anticuerpo funcionalizado con azido mediante una cicloadición [2+3], por ejemplo, una cicloadición 1,3-dipolar entre las azidas y las ciclooctinas (también conocida como química de clic sin cobre). Véase, Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. PNAS 2007, 104 (43), 16793–7, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos. Cuando el grupo reactivo (RG) es un resto DIBAC, la conjugación se lleva a cabo con un anticuerpo funcionalizado con azido mediante una cicloadición [2+3]. Este proceso proporciona los conjugados estequiométricos y específicos del sitio.

Síntesis de un conjugado anticuerpo-fármaco 2DAR

Paso 1: Preparación de un anticuerpo funcionalizado con azido.

[00471] El anticuerpo humano IgG aglicosilado (IgG1, IgG4, etc.) o un isotipo IgG1 humano con mutación N297Q (numeración EU), en PBS (pH 6.5-8.0) se mezcla con ≥ 200 equivalentes molares de azido – $dPEG_3$ – amina (PM = 218.26 g/mol). La solución resultante se mezcla con MTG (EC 2.3.2.13 de Zedira, Darmstadt, Alemania, o Modernist Pantry [L # 210115A] - ACTIVA TI contiene maltodextrina de Ajinomoto, Japón) (25 U/ml; 5U MTG por mg de anticuerpo), lo que da como resultado una concentración final del anticuerpo de 0.5 a 5 mg/mL, y luego

la solución se incuba a 37°C durante 4-24 h mientras se agita suavemente. La reacción se controla mediante ESI-MS. Una vez completada la reacción, el exceso de amina y MTG se eliminan mediante SEC o cromatografía en columna de proteína A, para generar el anticuerpo funcionalizado con azido. Este producto se caracteriza por SDS-PAGE y ESI-MS. La azido-dPEG$_3$-amina agregada a dos sitios del anticuerpo resulta en un aumento de 204 Da para el conjugado anticuerpo 2DAR-PEG$_3$-azida.

Paso 2: Reacción de anticuerpos funcionalizados con azido con enlazador-cargas útiles mediante química de clic.

[00472] Los conjugados de fármaco de anticuerpo específico de sitio con una IgG humana (IgG1, IgG4, etc.) se preparan mediante una reacción de clic [2+3] entre anticuerpos funcionalizados con azido y una enlazador-carga útil que contiene alquino. El procedimiento de conjugación detallado es el siguiente. El mAb – PEG$_3$ – N$_3$ (1-3 mg/mL) se incuba en un medio acuoso (por ejemplo, PBS, PBS que contiene 5% de glicerol, HBS) con ≥ 6 equivalentes molares de un LP disuelto en un solvente orgánico adecuado, como DMSO, DMF o DMA (es decir, la mezcla de reacción contiene 5-20% de solvente orgánico, v/v) a 24°C a 37°C durante más de 6 h. El progreso de la reacción es monitoreado por ESI-MS y la ausencia de mAb-PEG$_3$-N$_3$ indica la finalización de la conjugación. La cantidad en exceso de LP y solvente orgánico se elimina mediante SEC mediante elución con PBS, o mediante cromatografía en columna

de proteína A mediante elución con regulador de pH ácido seguido de neutralización con Tris (pH 8.0). El producto final se concentra por ultracentrifugación y se caracteriza por UV, SEC, SDS-PAGE y ESI-MS.

Síntesis de un conjugado fármaco-anticuerpo 4DAR

Paso 1: Preparación de un anticuerpo funcionalizado con azido.

[00473] El anticuerpo aglicosilado con un isotipo IgG1 humano en BupH™ (pH 7.6-7.8) se mezcla con ≥ 200 equivalentes molares de azido-dPEG$_3$-amina (PM 218.26 g/mol). Luego, la solución resultante se mezcla con transglutaminasa (25 U/mL; 5U MTG por mg de anticuerpo) dando como resultado una concentración final del anticuerpo de 0.5-3 mg/mL, y la solución luego se incuba a 37°C durante 4-24 horas mientras se agita suavemente. La reacción se controla mediante SDS-PAGE o ESI-MS. Una vez completada la reacción, el exceso de amina y MTG pueden eliminarse mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) para generar el anticuerpo funcionalizado con azido. Este producto se puede analizar mediante SDS-PAGE y ESI-MS. La azido-dPEG$_3$-amina se agrega a dos sitios, Q295 y Q297, del anticuerpo, lo que da como resultado un aumento de 804 Da para el conjugado 4DAR anticuerpo aglicosilado-PEG$_3$-azida.

Paso 2: Reacción de anticuerpos funcionalizados con azido con enlazador-cargas útiles mediante química de clic.

[00474] Se incuba mAb-PEG_3-N_3 (1-3 mg/mL) en un medio acuoso (por ejemplo, PBS, PBS que contiene glicerol al 5%, HBS) con ≥ 6 equivalentes molares de una enlazador-carga útil disuelta en un solvente líquido orgánico adecuado, tal como DMSO, DMF o DMA (es decir, la mezcla de reacción contiene 5-20% de solvente orgánico, v/v) a 24°C a 37°C durante más de 6 h. El progreso de la reacción se puede controlar mediante ESI-MS y la ausencia de mAb-PEG_3-N_3 indica la finalización de la conjugación. La cantidad en exceso del enlazador-carga útil y el solvente orgánico se puede eliminar mediante SEC mediante elución con PBS, o mediante cromatografía en columna de proteína A mediante elución con regulador de pH ácido seguido de neutralización con Tris (pH 8.0). Los conjugados purificados pueden analizarse mediante SEC, SDS-PAGE y ESI-MS.

Ejemplo 2

[00475] Este ejemplo demuestra un método para hacer conjugaciones no específicas de sitio de un fármaco a un anticuerpo usando una reacción de adición de tiol-maleimida de Michael. La conjugación a través de cisteínas de anticuerpos se realiza en dos pasos usando métodos similares a los descritos en *Mol Pharm.* 1 de junio de 2015; 12 (6): 1863-71, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00476] Un anticuerpo monoclonal (mAb, 10 mg/mL en HEPES 50 mM, NaCl 150 mM) a pH 7.5 se reduce con ditiotreitol 1 mM

(0.006 mg por mg de anticuerpo) o TCEP (2.5 equivalentes molares al anticuerpo) a 37°C durante 30 minutos. La concentración del anticuerpo se puede calcular basándose en la absorbancia a 280 nm en un Nanodrop (ThermoFisher Scientific) y usando un coeficiente de extinción del anticuerpo. Después de la filtración en gel (G-25, acetato de sodio pH 4.5), se añade el compuesto enlazador-carga útil en DMSO (10 mg/mL) al anticuerpo reducido y la mezcla se ajusta a pH 7.0 con HEPES 1 M (pH 7.4). Se deja progresar la reacción durante 3-14 horas. El conjugado resultante puede purificarse mediante SEC. Los valores de DAR (UV) se determinan usando las absorbancias medidas del ncADC y los coeficientes de extinción del anticuerpo y el compuesto de enlazador-carga útil.

Ejemplo 3

Caracterización de ADCs

[00477] Se puede usar SDS-PAGE para analizar la integridad y pureza de los ADCs.

[00478] En un método, las condiciones de SDS-PAGE incluyen muestras no reducidas y reducidas (2–4 µg) junto con BenchMark Pre-Stained Protein Ladder (Invitrogen, cat # 10748-010; L # 1671922) se cargan por carril en (1.0 mm x 10 pocillos) Novex 4-20% Tris-Glycine Gel y se hace funcionar a 180 V, 300 mA, durante 80 minutos. Se prepara una muestra no reducida usando regulador de pH Novex Tris-Glycine SDS (2X) (Invitrogen, Cat #

LC2676) y la muestra reducida se prepara con regulador de pH de muestra SDS (2X) que contiene 2 mecaptoetanol al 10%.

[00479] Los pesos moleculares de los anticuerpos y ncADC en SDS-PAGE se determinan en condiciones reductoras y no reductoras. Los cambios de masa pueden no ser obvios en condiciones no reductoras debido a porcentajes relativamente pequeños de cambios de masa. Sin embargo, las masas de las cadenas pesadas aumentan desde los anticuerpos desnudos hasta los anticuerpos funcionalizados con azido y, además, para el conjugado ncADC. El material reticulado puede detectarse o no.

[00480] Se analiza la pureza de los ADCs mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC).

[00481] Para determinar la pureza de los conjugados anticuerpo-fármaco, se realiza una cromatografía de exclusión por tamaño. Los experimentos de SEC analíticos se realizan usando un instrumento Waters 600. en una columna HR Superdex 200 (1.0 x 30 cm), a una velocidad de flujo de 0.80 mL/min usando PBS pH 7.4, y se controlan a λ280 nm usando un PDA Waters 2998. Una muestra analítica se compone de 200 µL de PBS (pH 7.4) con 30-100 µL de muestra de prueba. Las purificaciones preparativas de SEC se realizan usando un instrumento AKTA de GE Healthcare, en una columna Superdex 200 PG (2.6 x 60 cm), a una velocidad de flujo de 2 mL/min eluyendo con PBSg a pH 7.4, y se monitorea a λ280 nm.

[00482] El anticuerpo y el ADC se analizan mediante análisis de masa intacta mediante LC-ESI-MS, como se describe más adelante.

[00483] La medición de la masa intacta para las muestras de ADC mediante LC-ESI-MS se puede llevar a cabo para determinar los perfiles de distribución de la carga útil del fármaco y para calcular el DAR promedio. Cada muestra de prueba (20-50 ng, 5 µL) se puede cargar en una columna Acquity UPLC Protein BEH C4 (10K psi, 300 Å, 1.7 µm, 75 µm × 100 mm; Cat No. 186003810). Después de 3 min. Al desalar, la proteína se eluye y los espectros de masas pueden adquirirse mediante un espectrómetro de masas Waters Synapt G2 – Si.

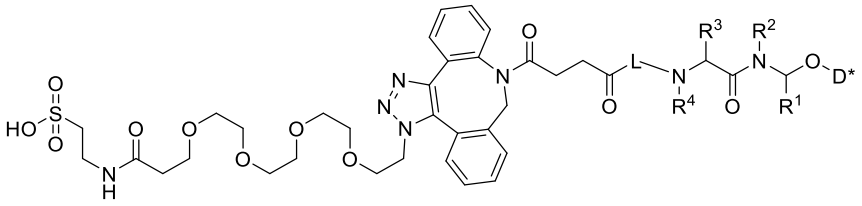
Ejemplo 4

Procedimiento general para desactivar el enlazador-cargas útiles

[00484] Para llevar a cabo estudios modelo sobre las enlazador-cargas útiles descritas en el presente documento, por ejemplo, pruebas de estabilidad de pH, ensayos de capB, pruebas de estabilidad química y ensayos de estabilidad del plasma, se sintetizaron "enlazador-cargas útiles inactivado" como sustitutos. A una solución de enlazador-cargas útiles (2 mg) en acetonitrilo y agua (v/v = 1, 0.4 mL) se le añadió DIPEA (5 equiv.) y azida (CD-N_3 o taurina-PEG4-azida; 3 equiv.) sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20

horas y se controló mediante LCMS. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar enlazador-cargas útiles desactivadas. Por ejemplo, **L1-PII-1, L1-PII-6, L1-PII-7, L1-PII-8** y **L1-PII-9** se trataron con taurina-PEG_4-N_3 para dar las correspondientes enlazador-cargas útiles desactivadas (**Q1L1-PII-#**); y **L1-PII-1, L6-PII-1** y **L7-PII-1** se trataron con CD-N_3 para dar las correspondientes enlazador-cargas útiles desactivadas (**Q2L1-PII-1, Q2L6-PII-1** y **Q2 L7-PII-1**). Todas las enlazador-cargas útiles desactivadas se enumeran en la Tabla 3d y/o la Tabla 6 a continuación.

[00485] Q1Ln-Cargas útiles



[00486] Q2Ln-Cargas útiles

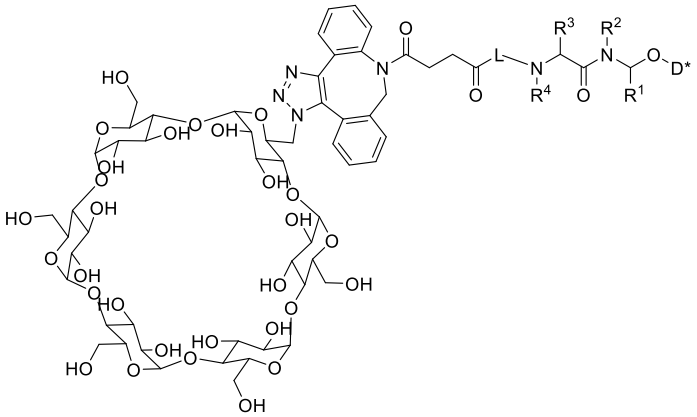
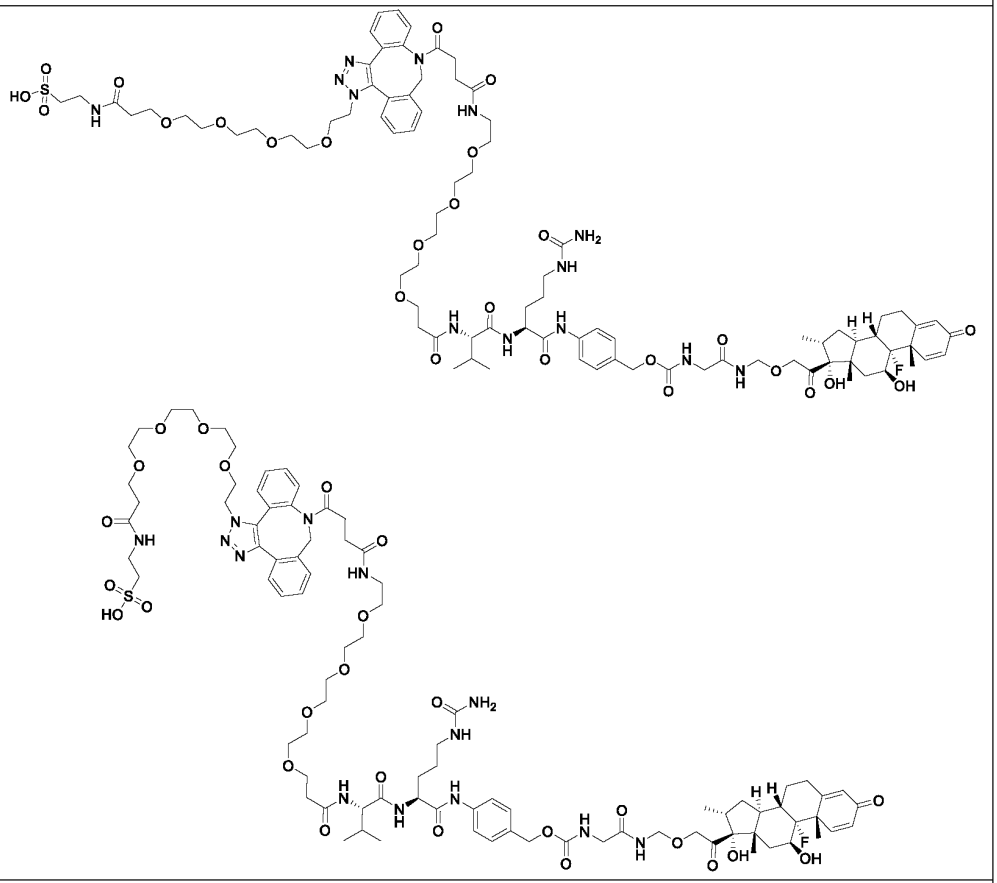
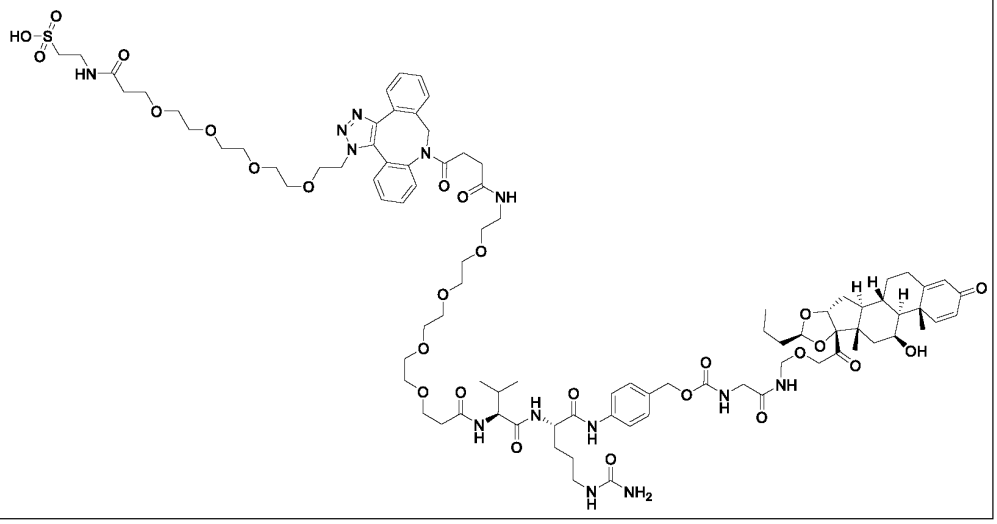
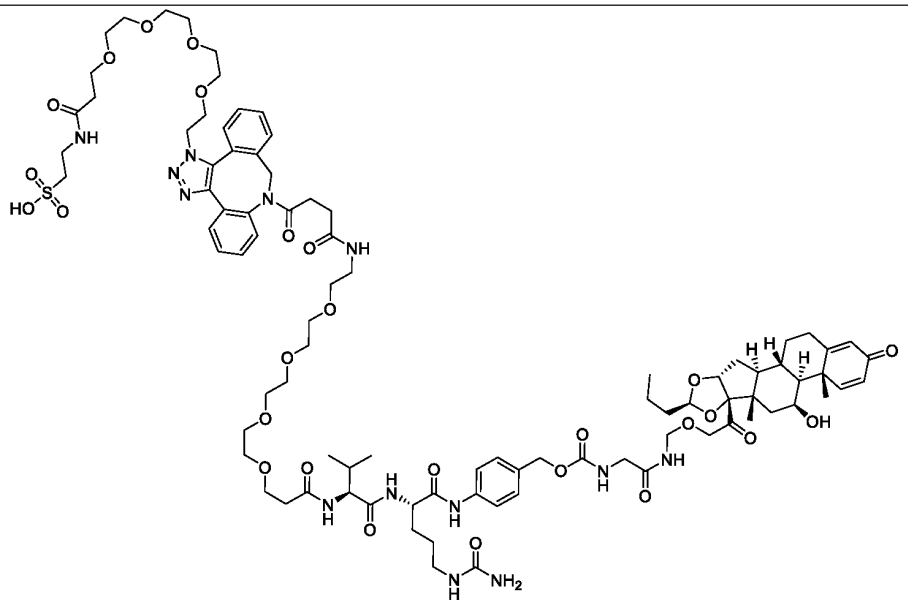
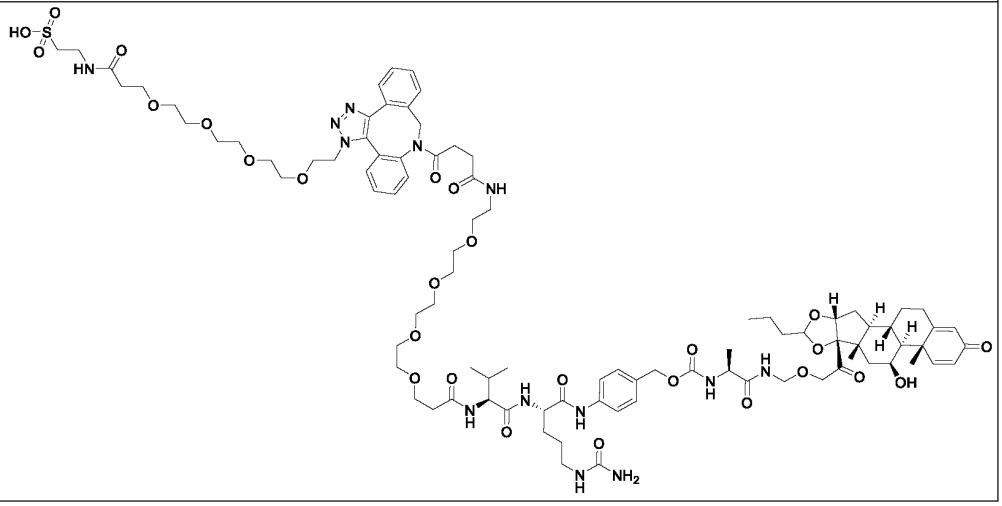
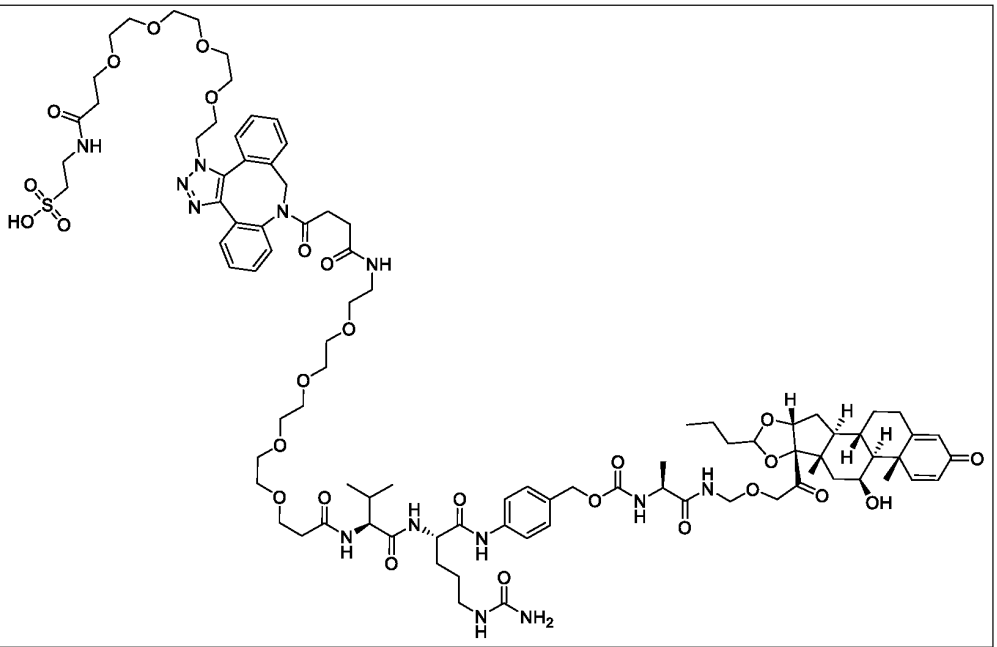
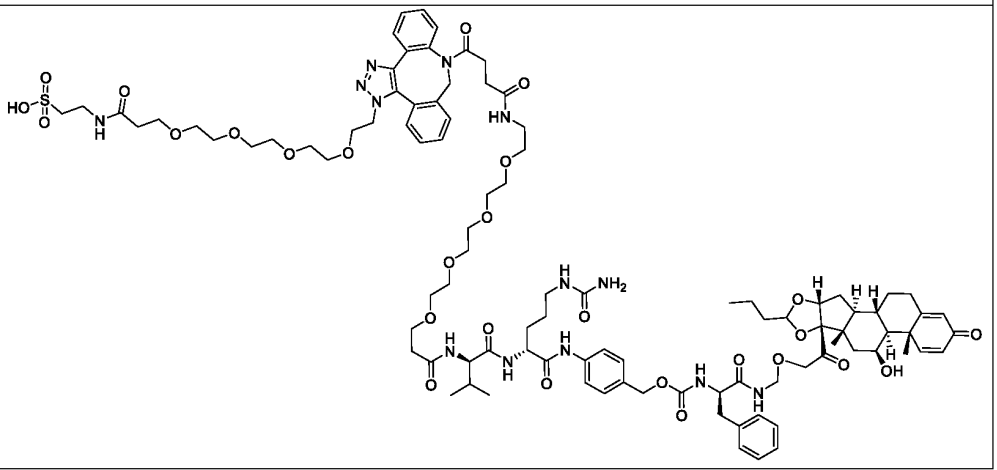
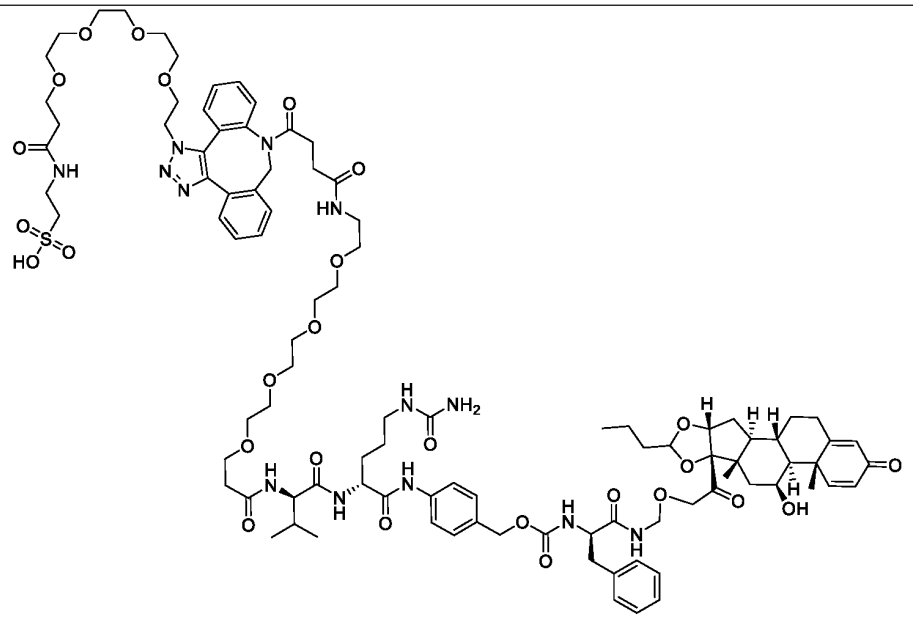
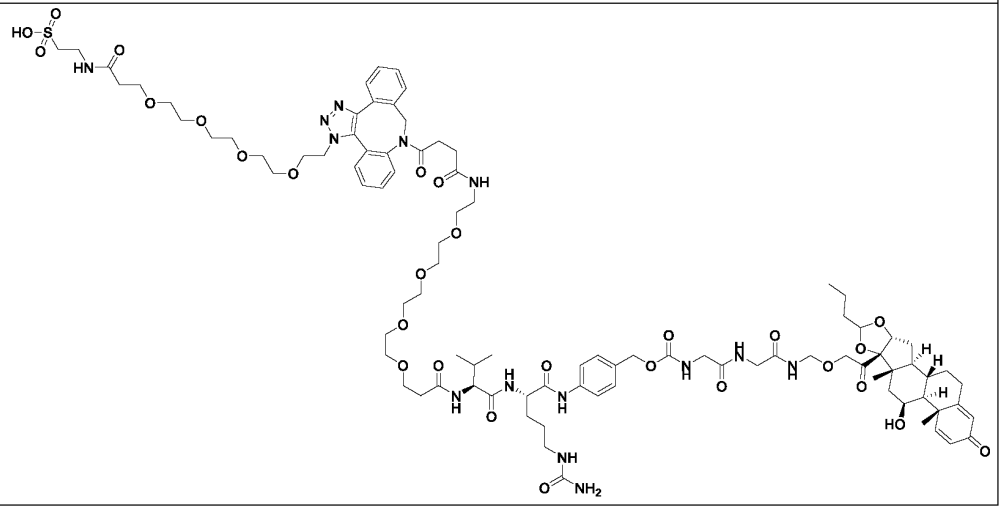


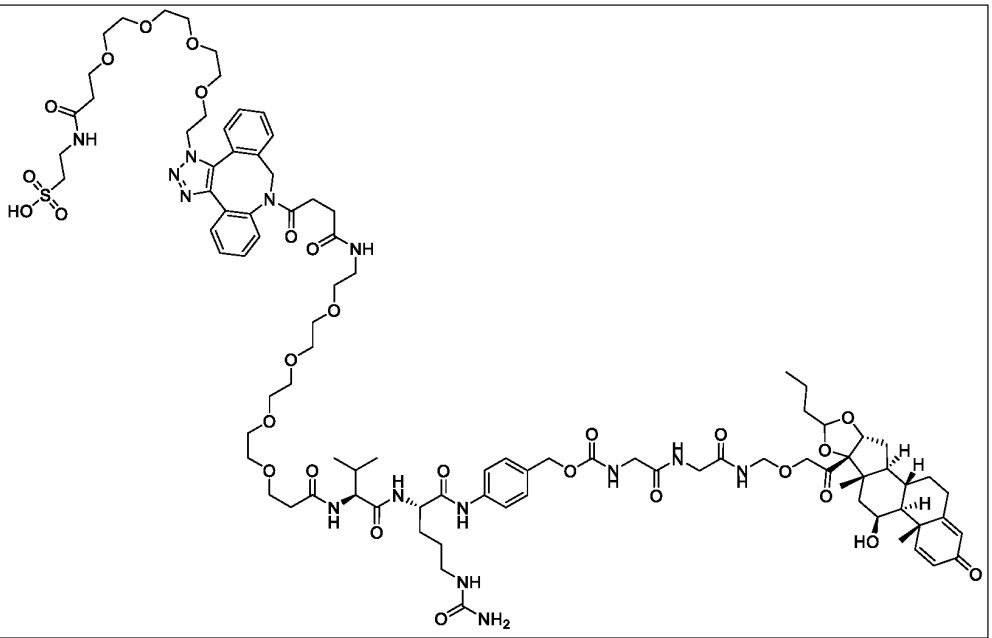
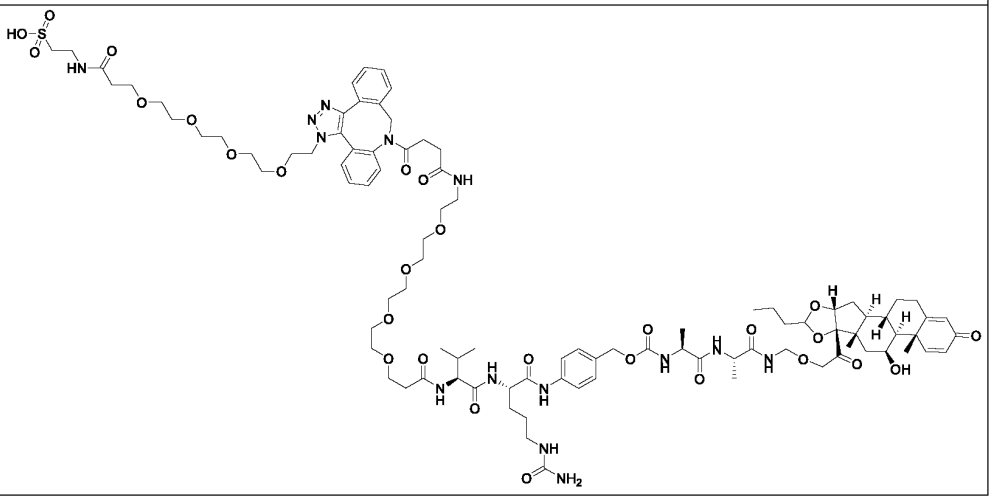
Tabla 6

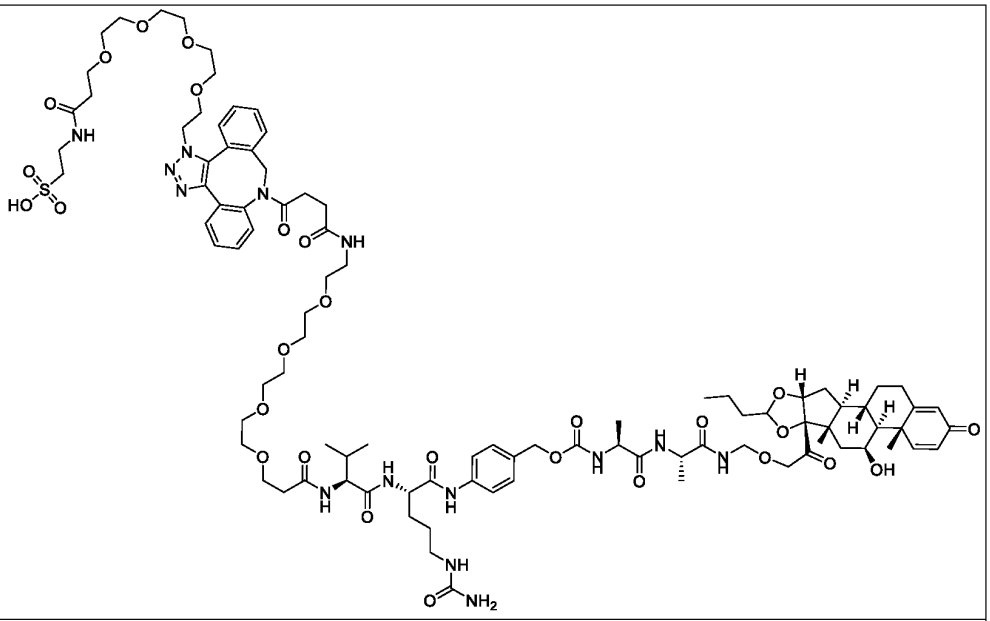
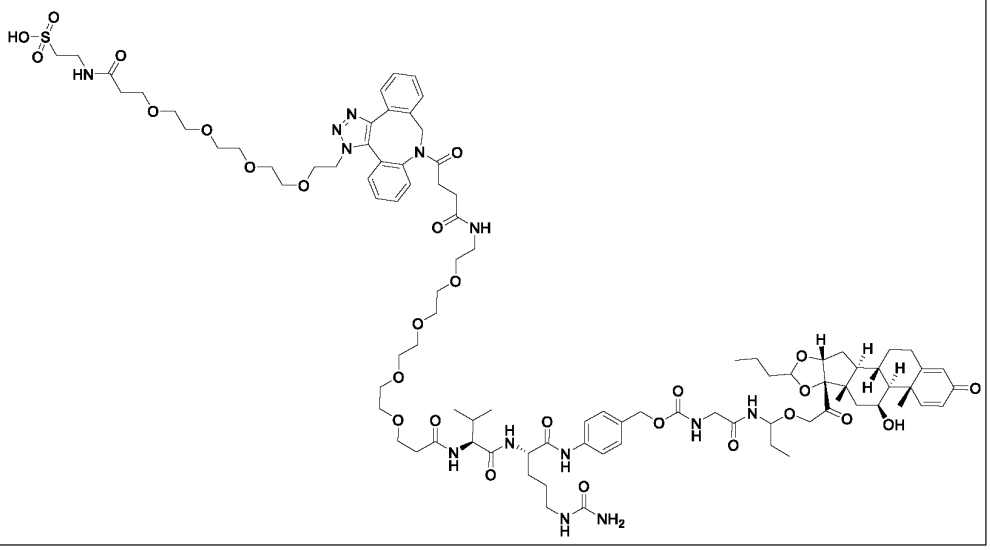
QLP#	Estructuras
Q1L1-PI	
Q1L1-PII-1	

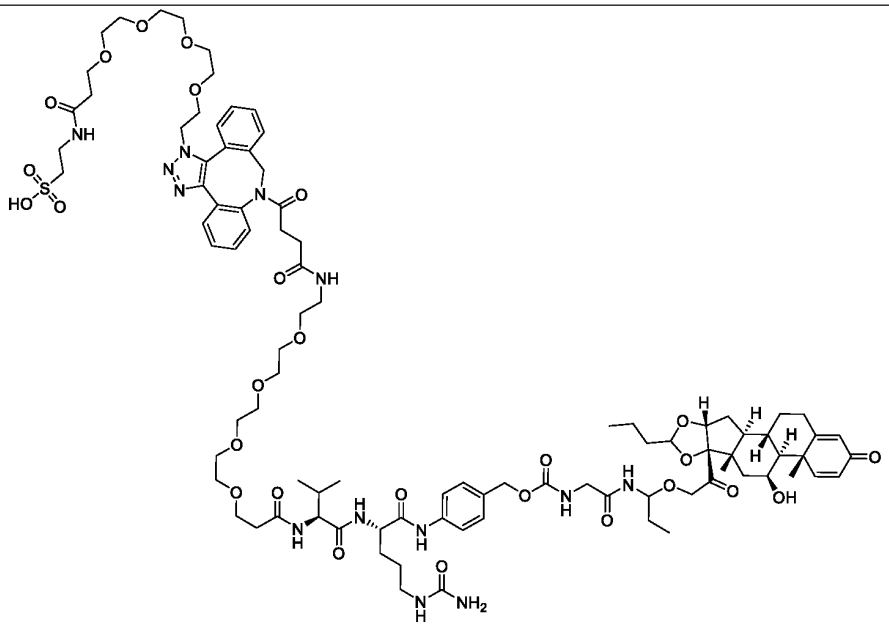
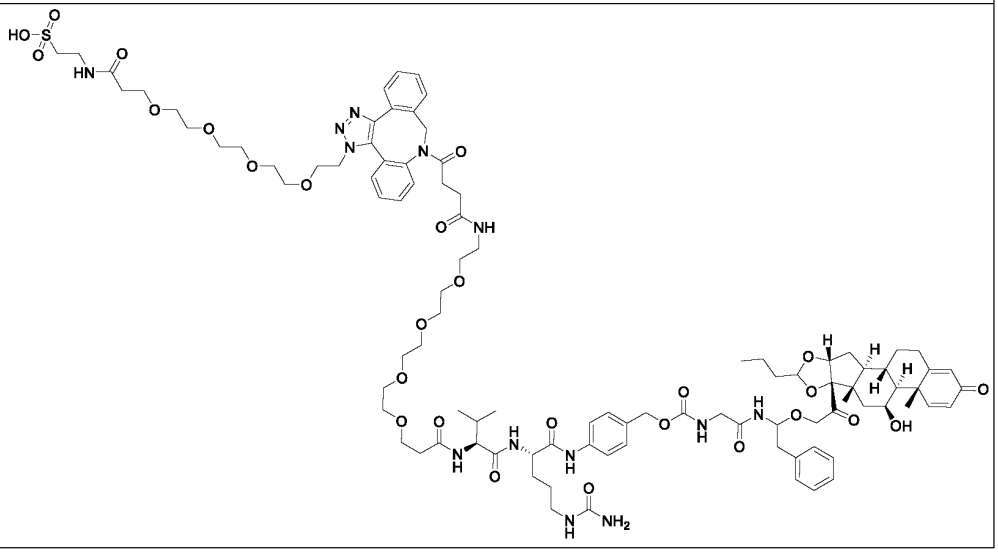
	
Q1L1-PII-2	

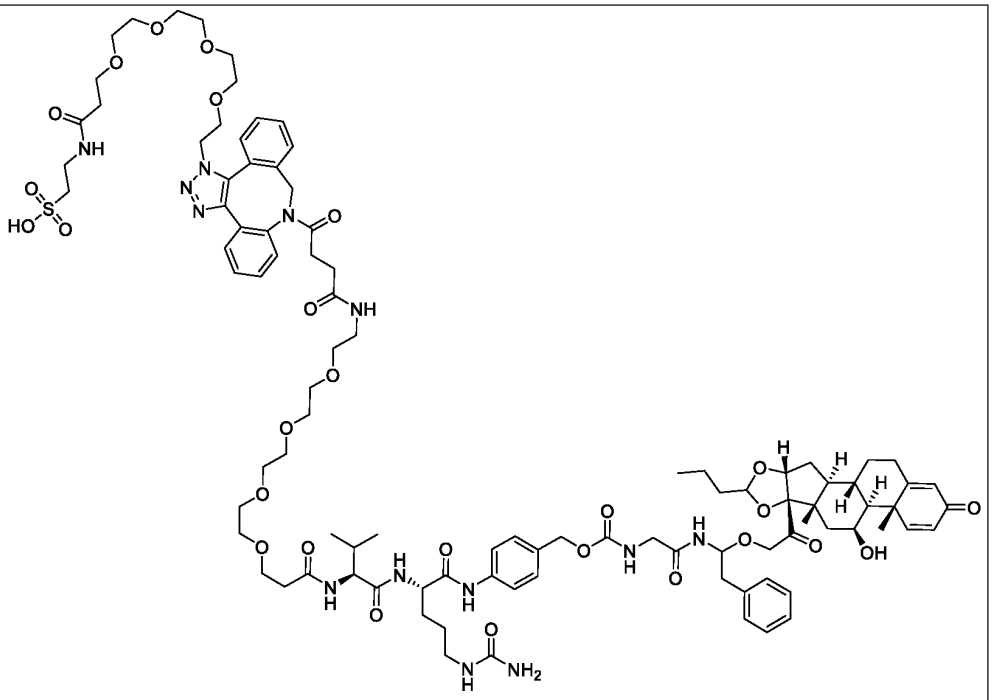
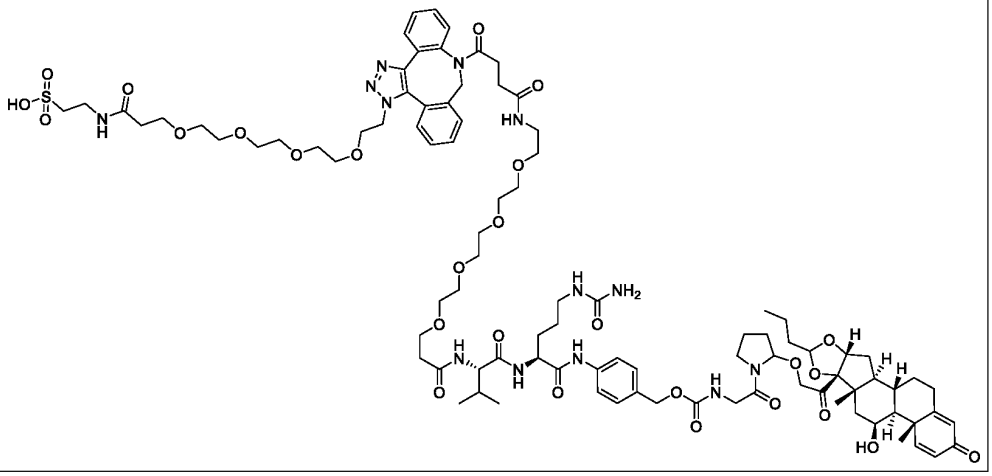
	
Q1L1-PII-3	

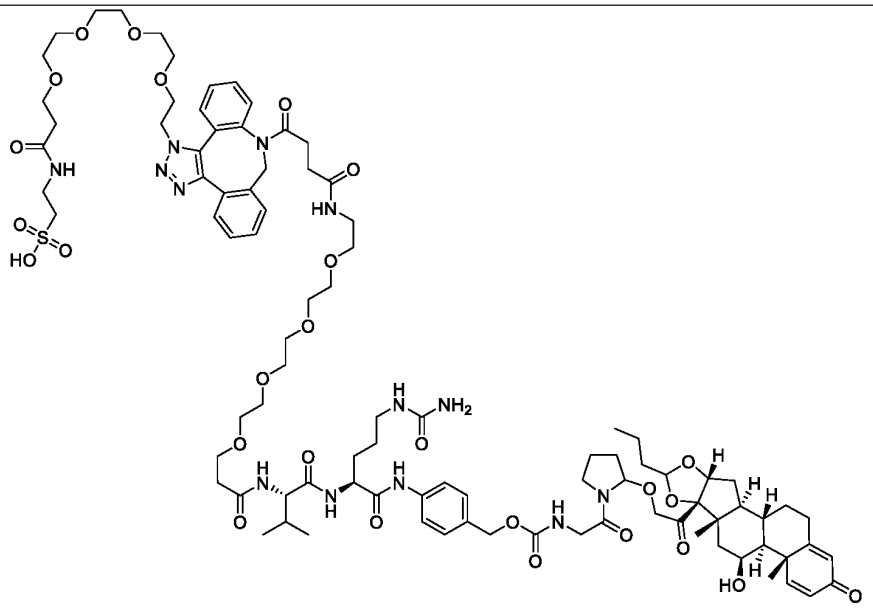
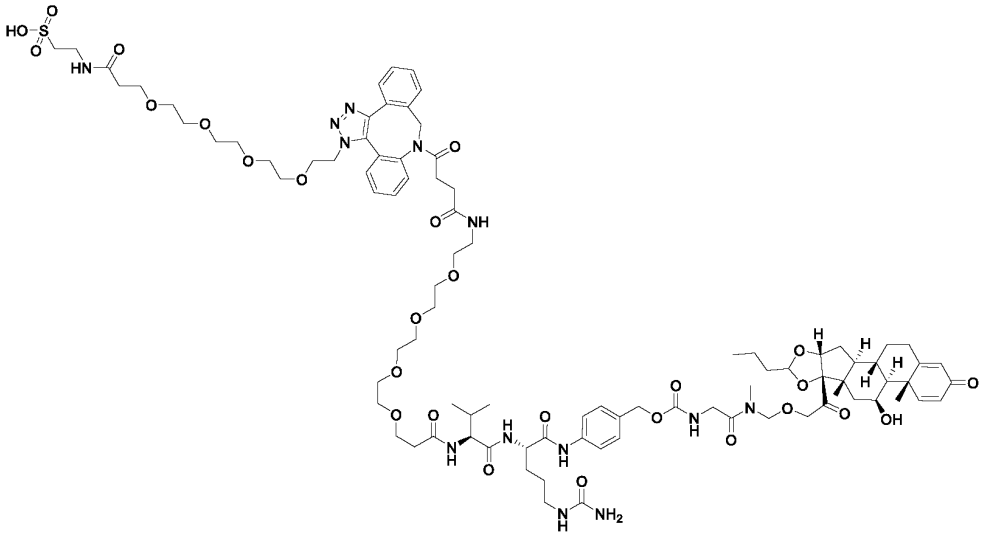
	
Q1L1-PII-4	

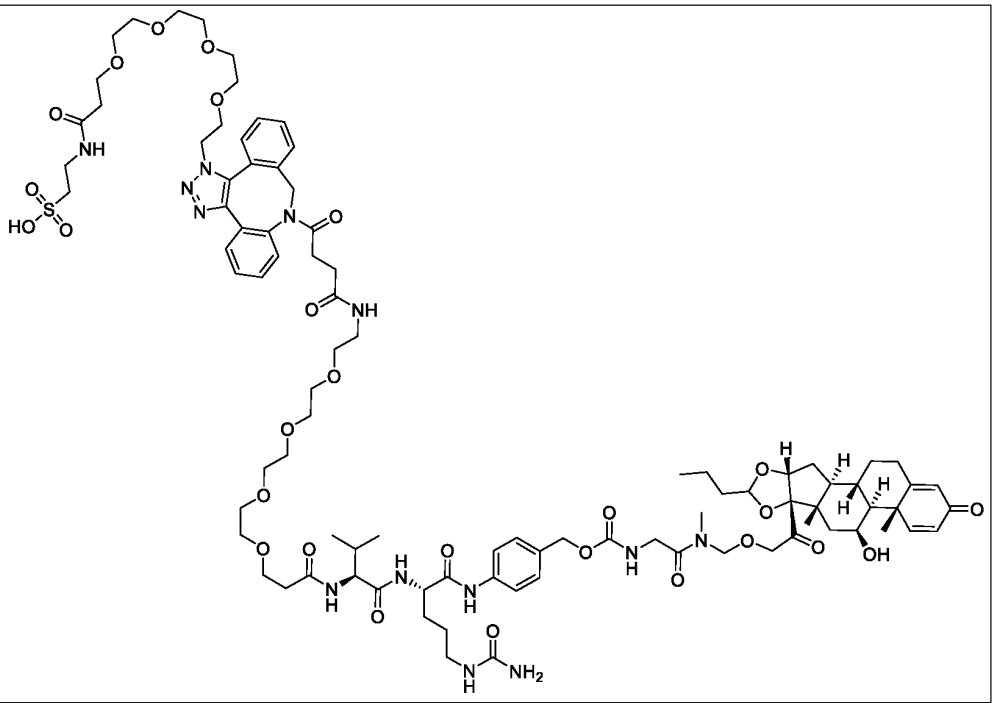
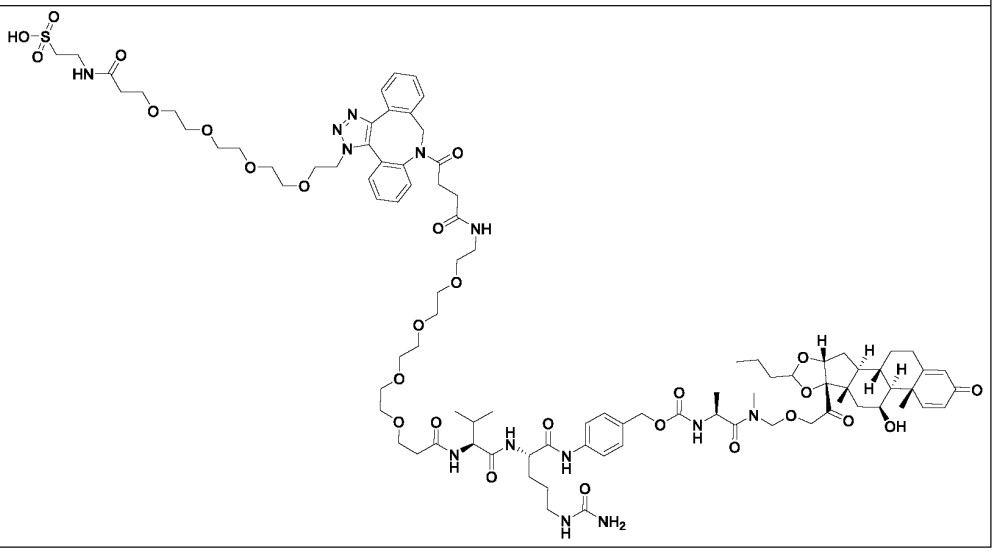
	
Q1L1-PII-5	

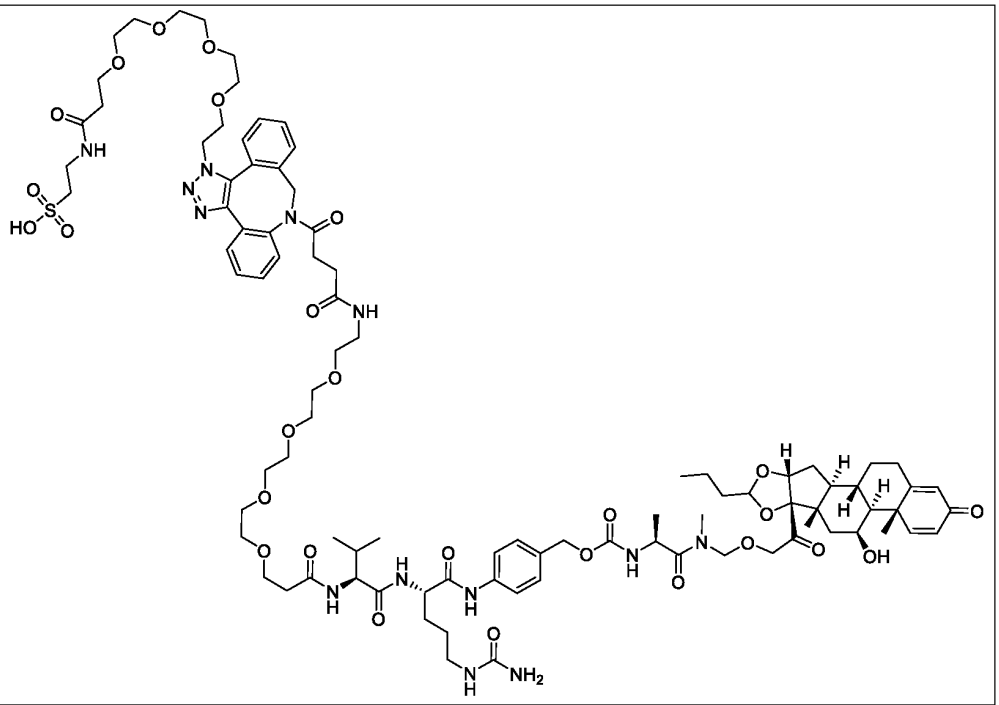
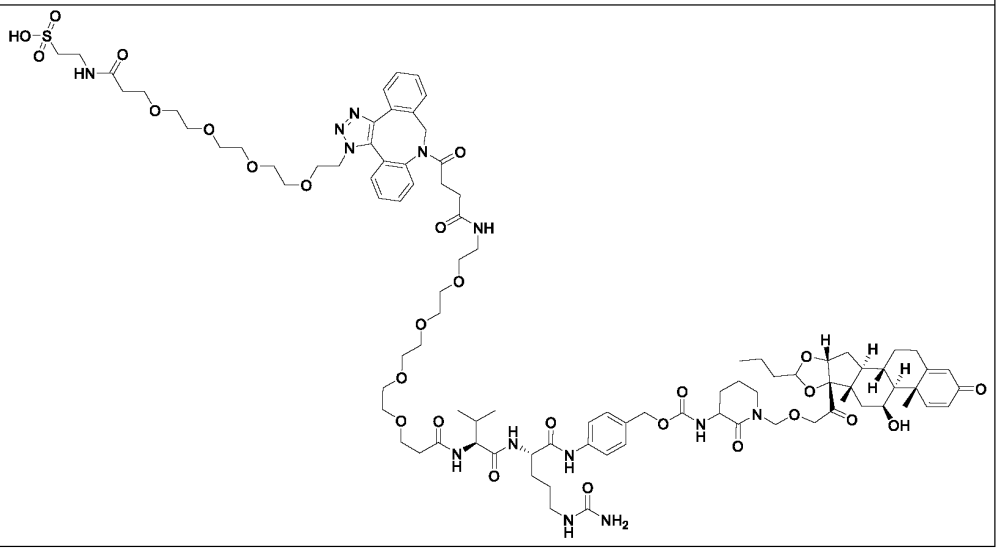
	
Q1L1-PII-6	

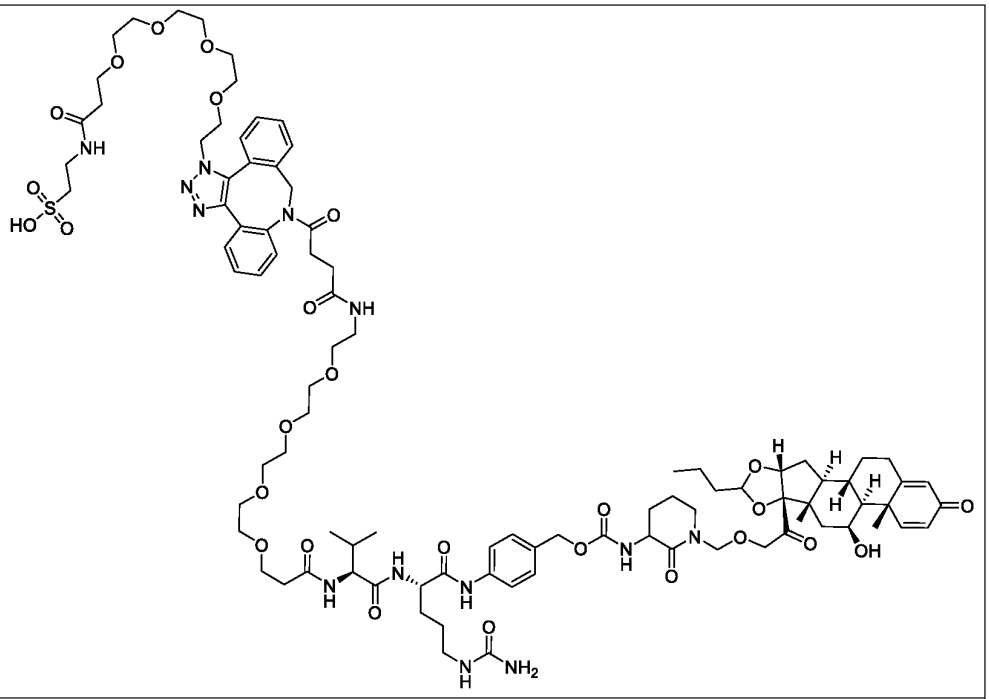
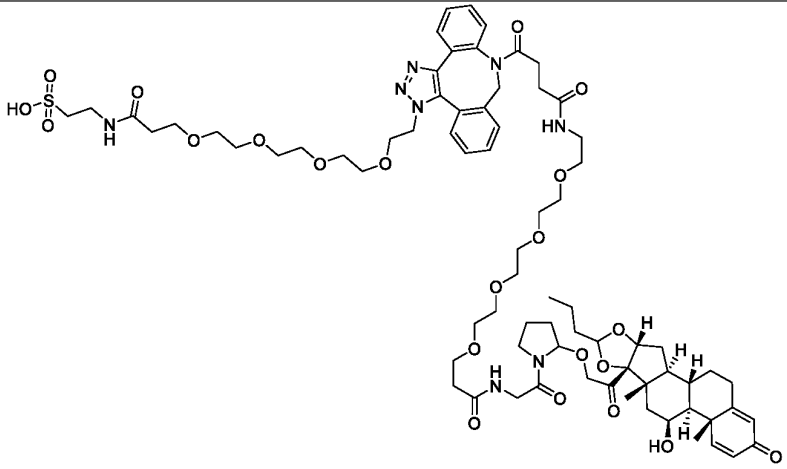
	
Q1L1-PII-7	

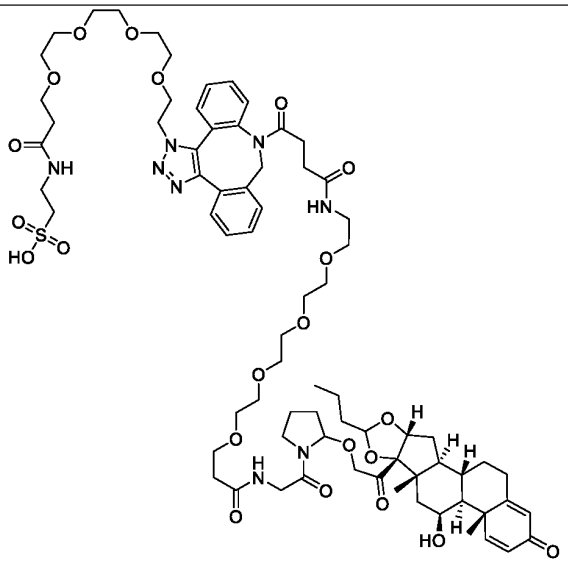
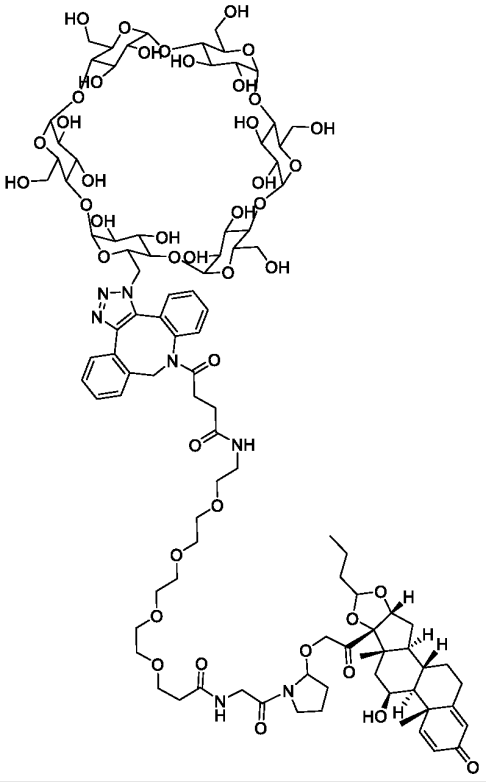
	
Q1L1-PII-9	

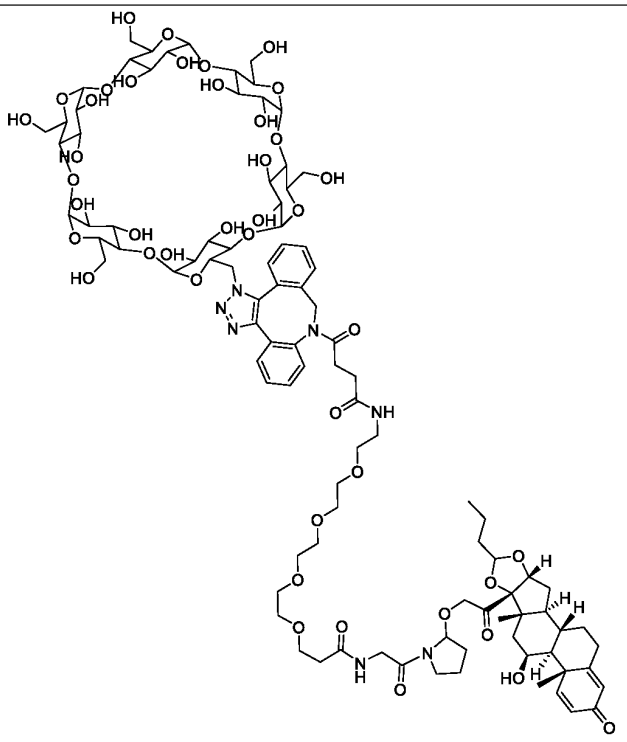
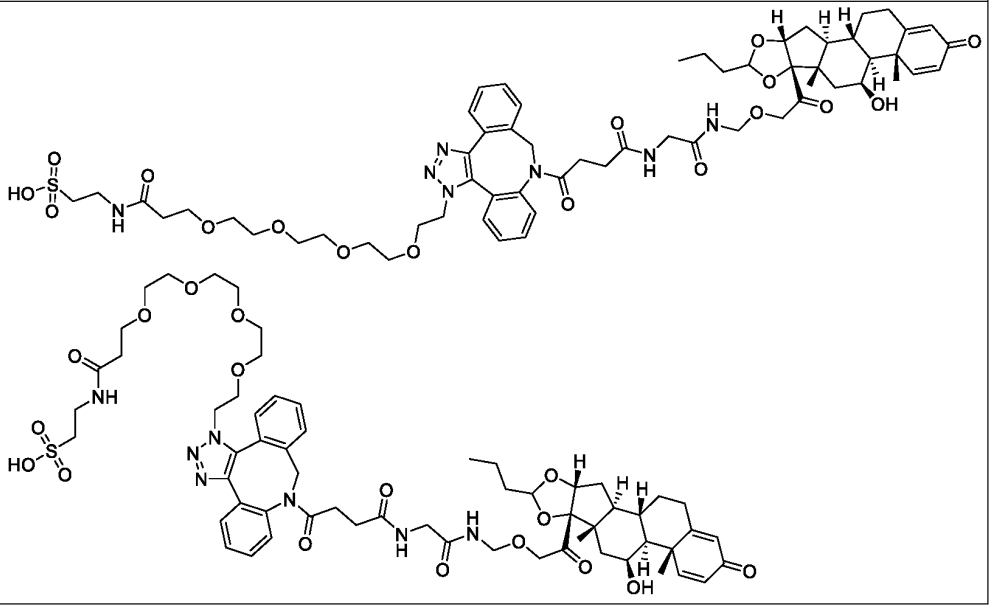
	
Q1L1-PII-8	

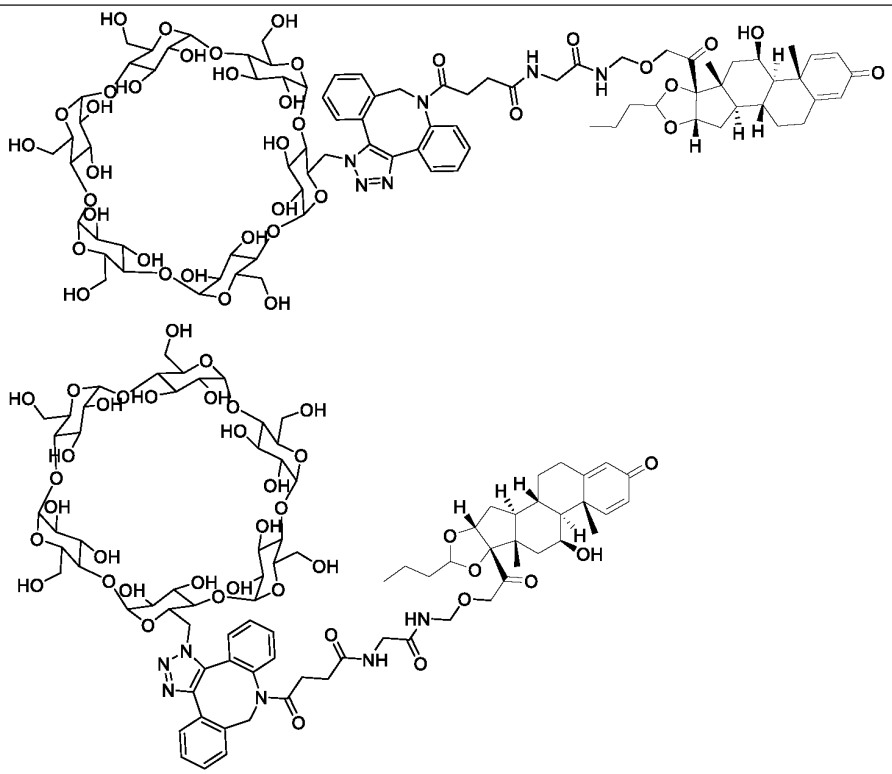
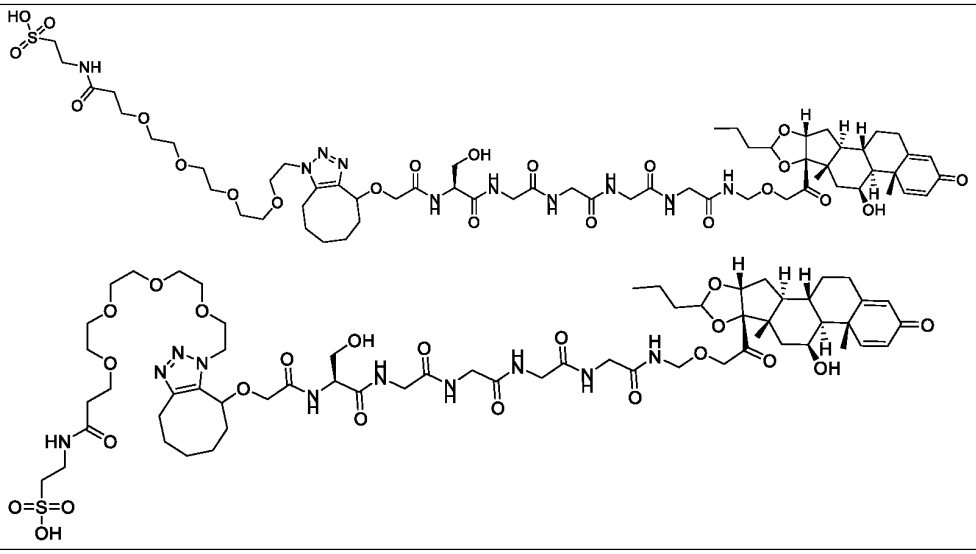
	
Q1L1-PII-11	

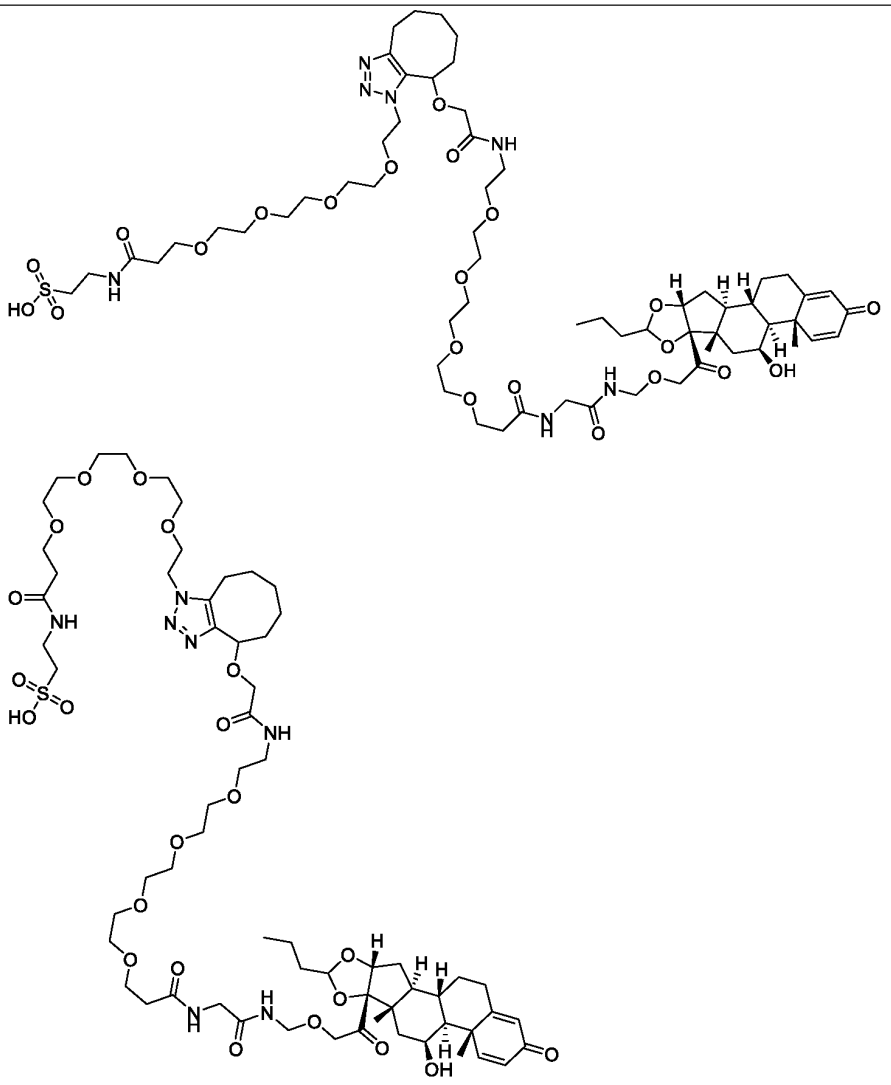
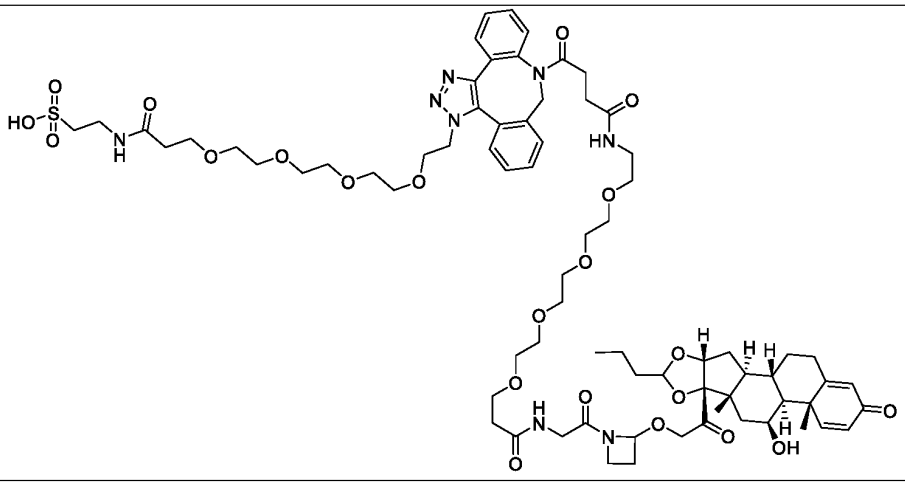
	
Q1L1-PII-12	

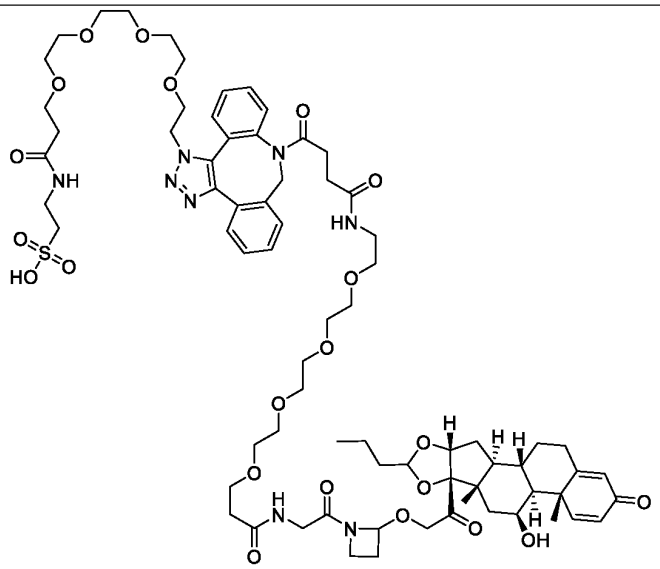
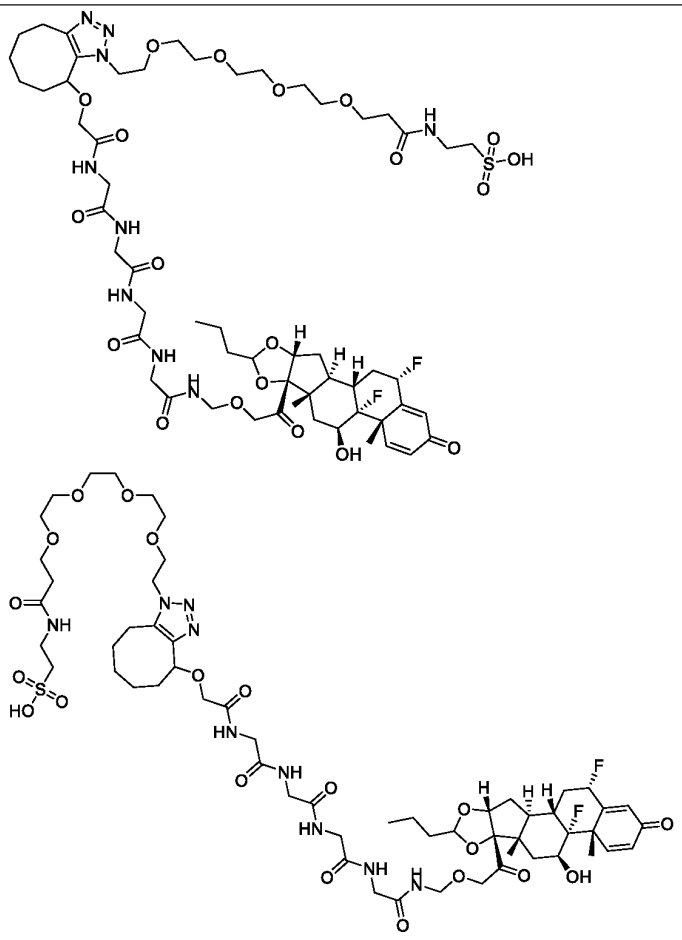
	
Q1L6-PII-9	

	
Q2L6-PII-9	

	
Q1L7-PII-1	

Q2L7-PII-1	
Q1L15-PII-1	

Q1L17-PII-1	
Q1L6-PII-13	

	
Q1L13-PIII-1	

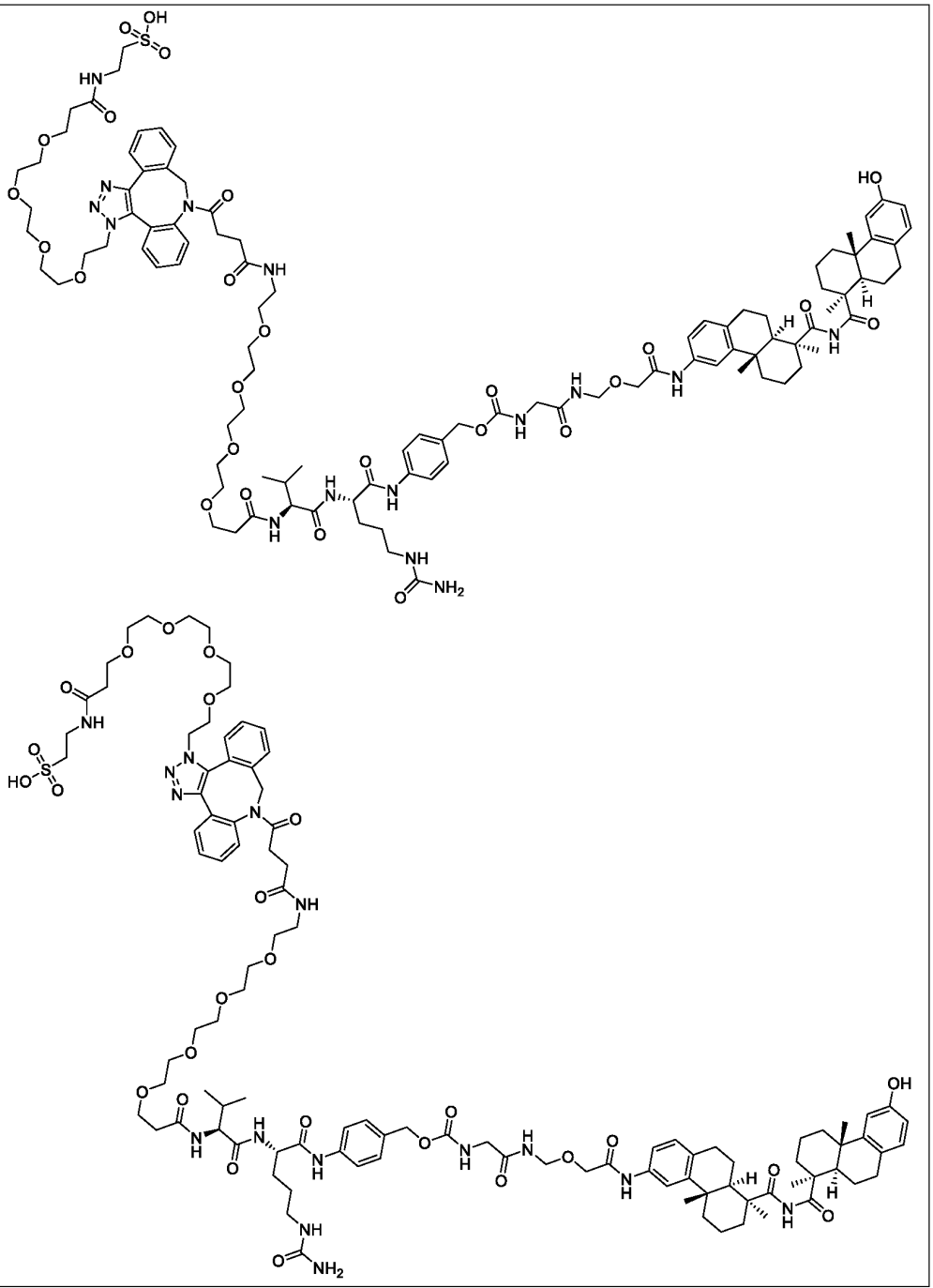
Q1L1-PIV	

Tabla 6a.

Enlazador-cargas útiles inactivados	**Azidas**	**Enlazador-cargas útiles**	**HPLC R_t (min)**	**MS m/z**	**Solubilidad (mg/mL)**
Q1L1-PI	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-G-$NHCH_2$-**Dex**	1.74 (B) [LCMS]	712.8 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-1	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-G-$NHCH_2$-**Bud**	6.76	619.0 (M/3+H)	
Q2L1-PII-1	CD-N_3	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-**PII-1**	6.76 (B)	819.0 (M/3+H)	>1
Q1L1-PII-2	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-	6.83	623.8 (M/3+H),	

		PEG_4-vcPAB-A-$NHCH_2$-**Bud**		720.0 [(M-M_{Bud})/2+H]	
Q1L1-PII-3	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-F-$NHCH_2$-**Bud**	7.21	757.8 [(M-M_{Bud})/2+H]	
Q1L1-PII-4	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-GG-$NHCH_2$-**Bud**	6.65	741.5 [(M-M_{Bud})/2+H]	
Q1L1-PII-5	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-AA-$NHCH_2$-**Bud**	6.82	755.5 [(M-M_{Bud})/2+H]	

Q1L1-PII-6	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-G-NHCHEt-**Bud**	6.99, 7.05 (B)	726.7 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-7	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-G-NHCHBn-**Bud**	8.21, 8.27 (B)	648.0 (M/3+H), 758.0 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-8	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-G-$NMeCH_2$-**Bud**	6.92 (B)	935.0 (M/2+H), 720.0 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L1-PII-11	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-	6.94	726.4[(M-M_{Bud})/2+H]	

		PEG$_4$-vcPAB-A-NMeCH$_2$-**Bud**			
Q1L1-PII-12	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-PEG$_4$-vcPAB-amino-piperidinona-CH$_2$-**Bud**	1.76 (LCMS)	947.8 (M/2+H)	
Q1L1-PII-9	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-PEG4-vcPAB-G-Pirrolidina-**Bud**	7.03 (B)	732.8 [(M-Bud)/2+H]	>1
Q1L7-PII-1	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-G-NHCH$_2$-**Bud**	6.74	901.5 (M/2+H)	

Q1L15-PII-1	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TCOT-SGGGG-$NHCH_2$-**Bud**	1.68 (LCMS)	907.1(M-M_{Bud})/2+H]	
Q1L17-PII-1	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TCOT-PEG_4-G-$NHCH_2$-**Bud**	6.55	896.2 (M-M_{Bud}+H)	
Q1L6-PII-9	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-PEG_4-G-Pirrolidina-**Bud**	7.04	1060.4 (M-M_{Bud}+H)	
Q2L6-PII-9	CD-N_3	DIBAC-suc-PEG4-**PII-9**	6.94 (B)	1067.6 (M/2+Na),	>1
Q1L6-PII-13	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-PEG_4-G-Azetidina-**Bud**	7.97	738.5 (M/2+H)	

Q2L7-PII-1	CD-N_3	DIBAC-suc-**PII-1**	6.74 (B)	901.7 (M/2+H)	>1
Q1L13-PIII-1	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TCOT-GGGG-$NHCH_2$-**III**	6.49	820.2 (M-M_{III}+H)	
Q1L1-PIV	taurina-PEG4-azida	Taurina-PEG4-TDIBAC-PEG_4-vcPAB-G-$NHCH_2$-**IV**	6.88	712.9 [(M-M_{IV})/2+H]	

Síntesis de Q2L1-PII-1

[00487] A una solución de **L1-PII-1** (5 mg, 3.4 µmol) en DMF (1.0 mL) se le añadió el compuesto CD-N_3 (7.0 mg, 6.8 µmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, que se controló mediante LCMS. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante prep-HPLC para dar el compuesto **Q2L1-PII-1** (5 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 819.0 $(M/3 + H)^+$.

Estabilidad del pH del enlazador-cargas útiles en reguladores de pH

[00488] Como la solubilidad del enlazador-cargas útiles era pobre (<0.02 mg/mL de DMSO acuoso (20%)), no se ensayó la estabilidad del pH de estos compuestos. Las enlazador-cargas útiles desactivadas eran solubles en agua y se usaron para la prueba de estabilidad del pH.

Procedimientos para probar la estabilidad del pH de enlazador-cargas útiles inactivadas

[00489] A una solución de compuesto (cargas útiles o enlazador-cargas útiles desactivado) en DMSO (0.2-1.0 mg/mL) se añadió el regulador de pH PBS correspondiente (V (regulador de pH)/V (DMSO) = 5) para dar muestras de prueba (pH 3, 4, 5, 6, 7,4 y 8,5 u otro pH especial). Las muestras de prueba se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 3 días y se controlaron mediante LCMS (es decir, a puntos de tiempo de 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas y 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días y 21 días). Las concentraciones iniciales de las muestras fueron de 0.2 mg/mL (DMSO/regulador de pH, v/v = 1/5). Se informaron los porcentajes de los compuestos restantes en los tiempos correspondientes; todos los compuestos fueron estables a pH 7.4 y pH 8.5 en el día 7 sin liberación de budesonida, y otras impurezas fueron inferiores al 3% (datos no mostrados en la

Tabla 7). Las cargas útiles y las enlazador-cargas útiles desactivadas fueron en su mayoría estables a pH> 5.0, 6.0, 7.4 y 8.5 después de 3 días. En condiciones más ácidas, como pH 1.0, las cargas útiles o enlazador-cargas útiles se escindieron fácilmente para liberar **D***-OH. Algunos enlazador-cargas útiles inactivado se escindieron para liberar budesonida a pH 4.0 y pH 3.0 después de 24 horas. Los resultados se muestran en las Tablas 7, 7a, 7b, 7c y 7d.

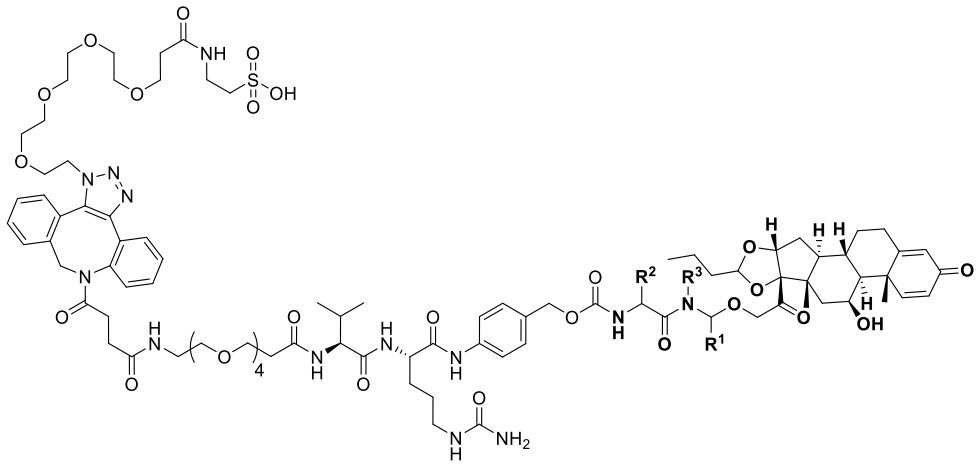
Tabla 7. Estabilidad de pH de enlazador-cargas útiles inactivadas para liberar cargas útiles de origen

Comp#	Tiempo	DMSO	pH 3.0	pH 4.0	pH 5.0	pH 7.4
Q1L1-PI	1hr	100	100	100	100	100
	4hr	100	100	100	100	100
	1 Día	100	100	100	100	100
	2 Día	100	100	100	100	100
	3 Día	100	96	100	100	100
	4 Día	100	95	100	100	100
	7 Día	100	91	100	100	100
Q1L1-PII-1	1hr	100	100	100	100	100
	4hr	100	100	100	100	100
	1 Día	100	100	100	100	100
	2 Día	100	100	100	100	100
	3 Día	100	100	100	100	100
	4 Día	100	100	100	100	100
	7 Día	100	100	100	100	100

	1hr	100	73	97	100	100
	4hr	100	54	93	100	100
	1 Día	100	14	84	100	100
Q1L1-PII-6	2 Día	100	5	61	98	100
	3 Día	100	3	46	97	100
	4 Día	100		37	92	100
	7 Día	100		37	90	100
	1hr	100	98	100	100	100
	4hr	100	93	100	100	100
	1 Día	100	76	100	100	100
Q1L1-PII-7	2 Día	100	59	94	100	100
	3 Día	100	45	91	100	100
	4 Día	100	35	88	100	100
	7 Día	100	19	82	100	100
	1hr	100	100	100	100	100
	4hr	100	100	100	100	100
	1 Día	100	93	100	100%	100
Q1L1-PII-8	2 Día	100	89	99	100	100
	3 Día	100	84	99	100	100
	4 Día	100	79	98	100	100
	7 Día	100	65	96	100	100
	1hr	100	32	83	95	100
	4hr	100	7	70	95	100
Q1L1-PII-9	1 Día	100	0	29	92	100
	2 Día	100		9	85	100
	3 Día	100		0	83	100

	4 Día	100			78	100
	7 Día	100			70	100
Q2L1-PII-1	1hr	100	100	100	100	100
	4hr	100	100	100	100	100
	1 Día	100	100	100	100	100
	2 Día	100	100	100	100	100
	3 Día	100	96	100	100	100
	4 Día	100	95	100	100	100
	7 Día	92	91	100	100	100
Q2L6-PII-9	1hr					100
	4hr	100	8	71	100	100
	1 Día	100	0	25	92	100
	2 Día	100		8	86	100
	3 Día	100		2	82	100
	4 Día	100		0	69	100
	7 Día	92			66	100
Q2L7-PII-1	1hr	97	100	100	100	100
	4hr	97	100	100	100	100
	1 Día	97	100	100	100	100
	2 Día	97	100	100	100	100
	3 Día	97	96	100	100	100
	4 Día	97	95	100	100	100
	7 Día	97	91	100	100	100

Tabla 7a. Estabilidad química de enlazadores vcPAB desactivados



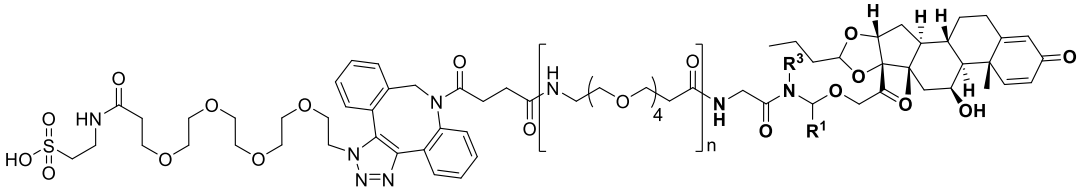
Estructuras			Enlazador-cargas útiles	Tiempo (Día)	pH 4.0		pH 5.0		pH 7.4	
R^2	R^3	R^1	Comp#		LP*	P**	LP*	P**	LP*	P**
H	H	H	**Q1L1-PII-1**	1	100	0	100	0	100	0
				2	100	0	100	0	100	0
				7	100	0	100	0	100	0
H	H	Et	**Q1L1-PII-6**	1	64	15	100	0	100	0
				2	46	38	98	2	100	0
				7	21	79	97	6	100	0
H	H	Bn	**Q1L1-PII-7**	1	100	0	100	0	100	0
				2	94	5	100	0	100	0
				7	82	17	100	0	100	0
H	Me	H	**Q1L1-PII-8**	1	100	0	100	0	100	0
				2	99	0	100	0	100	0

				7	96	3	100	0	100	0
				1	100	0	100	0	100	0
Me	Me	H	**Q1L1-PII-11**	2	100	0	100	0	100	0
				7	100	0	100	0	100	0
				1	100	0	100	0	100	0
		H	**Q1L1-PII-12**	2	100	0	100	0	100	0
				7	100	0	100	0	100	0
				1	70	26	95	4	100	0
H			**Q1L1-PII-9**	2	29	67	92	7	100	0
				7	0	97	70	27	100	0

*. LP: porcentaje de enlazador-cargas útiles que quedan después del tiempo correspondiente.

**. P: porcentaje de budesonida liberado de las enlazador-cargas útiles después del tiempo de incubación.

Tabla 7b. Estabilidad química de enlazadores desactivados



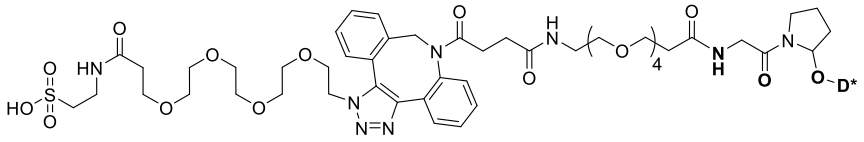
Estructuras	**Enlazador-cargas útiles**	**Tiempo (Día)**	**pH 4.0**	**pH 5.0**	**pH 6.0**	**pH 7.4**

n	R^3	R^1	Comp#		LP*	P**	LP*	P**	LP*	P**	LP*	P**
0	H	H	**Q1L7-PII-1**	1	100	0	100	0	100	0	100	0
				2	100	0	100	0	100	0	100	0
				7	100	0	100	0	100	0	100	0
1			**Q1L6-PII-9**	1	30	69	94	5	100	0	100	0
				2	10	89	89	10	100	0	100	0
				7	0	99	71	28	92	8	100	0
1			**Q1L6-PII-13**	1	100	0	100	0	100	0	100	0
				2	100	0	100	0	100	0	100	0
				7	100	0	100	0	100	0	100	0

*. LP: porcentaje de enlazador-cargas útiles que quedan después del tiempo correspondiente.

**. P: porcentaje de budesonida liberado de las enlazador-cargas útiles después del tiempo de incubación.

Tabla 7c. Estabilidad química del enlazador-budesonida



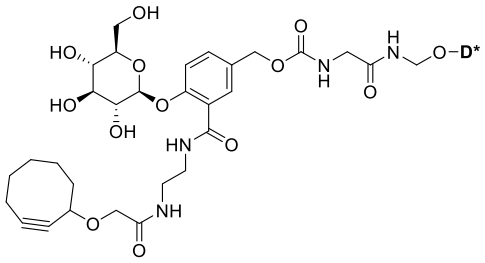
Estructuras	Enlazador-cargas útiles	Tiempo (Día)	pH 4.0		pH 5.0		pH 6.0		pH 7.4	
D*-OH	**Comp#**		**LP***	**P****	**LP***	**P****	**LP***	**P****	**LP***	**P****

Budesonida	**Q1L6-PII-9**	1	30	69.0	94.0	5.0	100	0	100	0
		2	10	89.0	89.0	10	100	0	100	0
		7	0	99.0	71.0	28	92	8	100	0

*. LP: porcentaje de enlazador-cargas útiles que quedan después del tiempo correspondiente.

**. P: porcentaje de budesonida liberado de las enlazador-cargas útiles después del tiempo de incubación.

Tabla 7d. Estabilidad química del enlazador de glucosa-budesonida



Estructuras	**Enlazador-cargas útiles**	**Tiempo (Día)**	**pH 4.0**		**pH 5.0**		**pH 6.0**		**pH 7.4**	
D*-OH	**Comp#**		**LP***	**P****	**LP***	**P****	**LP***	**P****	**LP***	**P****
Budesonida	**L18-PII-1**	1	100	0	100	0	100	0	100	0
		2	100	0	100	0	100	0	100	0
		7	100	0	100	0	100	0	100	0

*. LP: porcentaje de enlazador-cargas útiles que quedan después del tiempo correspondiente.

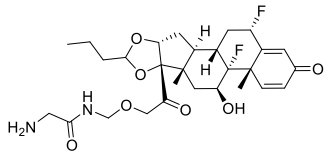
**. P: porcentaje de budesonida liberado de las enlazador-cargas útiles después del tiempo de incubación.

Ejemplo 4a

Estabilidad metabólica con microsomas hepáticos humanos

[00490] Se evaluó la estabilidad metabólica de la carga útil **PIII-1** incubada con microsomas de hígado humano y los resultados se muestran en la Tabla 7e a continuación.

Tabla 7e.



Artículo de prueba	Especie		Porcentaje restante (%)					$T_{1/2}$ (minuto)	Cl_{int} (mL/min/kg)
			0 min	5 min	15 min	30 min	45 min		
Ketanserina	humano	Media	100.00	81.45	67.51	41.90	36.47	**31.50**	55.18
		RSD de relación de área	0.09	0.09	0.01	0.05	0.07		
III	humano	Media	100.00	16.15	0.75	0.76	0.14	**2.14**	810.85
		RSD de relación de área	0.05	0.08	0.16	0.17	1.41		
PIII-1	humano	Media	100.00	59.35	23.58	6.83	2.68	**7.80**	222.98

		RSD de relación de área	0.02	0.00	0.01	0.16	0.28		

Artículo de prueba	Especie		Relación de área				
			0 min	5 min	15 min	30 min	45 min
III from **PIII-1**	humano	Media	**BQL**	**0.001**	**0.002**	**0.001**	**0.001**
		RSD de relación de área	N/A	0.01	0.03	0.04	0.11

Ejemplo 5

Los anticuerpos conjugados con cargas útiles de esteroides a través de los enlazadores de éter hemiaminal descritos aquí están activos en un ensayo indicador de luciferasa GR en células HEK293/GRLuc/MSR1

[00491] Se generaron enlazador-cargas útiles y se conjugaron con un anticuerpo anti-receptor eliminador de macrófagos 1 (MSR1) (H1H21234N-N297Q; HCVR SEQ ID NO: 19, LCVR SEQ ID NO: 27, N297Q) o un control de isotipo sin unión. (Control de isotipo-N297Q) para producir los conjugados de anticuerpo y fármaco no citotóxicos (ncADC) enumerados en la Tabla 8. Específicamente, se preparó un conjugado de anticuerpo aglicosilado mutado N297Q azido funcionalizado específico del sitio (por ejemplo, dirigido a MSR1 y control sin unión) incubando el anticuerpo modificado con glutaminilo funcionalizado con azido en un medio acuoso (disuelto 1 mg/mL en PBS, PBS que contiene glicerol al 5%, HBS) con ≥ 6

equivalentes molares de enlazador-carga útil (disuelto en un solvente orgánico adecuado, como DMSO, DMF o DMA, para hacer que la mezcla de reacción contenga un 10-20% de solvente orgánico, v/v) a una temperatura de 24°C a 37°C durante más de 6 horas. El progreso de la reacción se controló mediante ESI-MS. La ausencia de anticuerpo funcionalizado con azido indicó la finalización de la conjugación. El exceso de enlazador-carga útil y solvente orgánico se eliminaron mediante SEC (Waters, Superdex 200 HR, 1.0 x 30 cm, GE Healthcare, velocidad de flujo 0.7 mL/min) eluyendo con PBS a pH 7,4. El conjugado purificado se analizó mediante UV-Vis, SEC y ESI-MS. Todos los valores ESI-MS y DAR de todos los anticuerpos (Ab), anticuerpo funcionalizado con azido (Ab-N3) y conjugados de anticuerpo GC-esteroide (Ab-LP) se resumen en la Tabla 8a.

Tabla 8: Actividad de los reporteros de GR por ncADC

Artículo de prueba	**LP**	**Carga útil**	**Líneas celulares**			
			HEK293/GRLuc		**HEK293/GRLuc/MSR1**	
			EC_{50}	**S/N**	**EC_{50}**	**S/N**
H1H21234N-N297Q-L1-PII-1	L1-PII-1	II	>1.00e-07	5.4	6.09e-010	127.7

H1H21234N-N297Q-L1-PIII-1	L1-PIII-1	III	5.06e-08	16.4	9.73e-011	143.2
H1H21234N-N297Q-L2-PIII-1	L2-PIII-1	PIII-1	5.27e-08	6.0	1.84e-010	96.4
H1H21234N-N297Q-L3-PIII-1	L3-PIII-1	III	4.76e-08	17.5	8.54e-011	268.8
H1H21234N-N297Q-L4-PIII-1	L4-PIII-1	III	5.14e-08	25.5	1.17e-010	147.8
H1H21234N-N297Q-L5-PIII-1	L5-PIII-1	III	4.17e-08	13.2	1.38e-010	125.3
Control de isotipo-N297Q-L1-PII-1	L1-PII-1	II	>1.00e-07	1.1	>1.00e-07	3.8
Control de isotipo-	L1-PIII-1	III	>1.00e-07	17.4	5.02e-08	148.4

N297Q-L1-PIII-1						
Control de isotipo-N297Q-L2-PIII-1	L2-PIII-1	PIII-1	>1.00e-07	13.4	5.73e-08	137.3
Control de isotipo-N297Q-L3-PIII-1	L3-PIII-1	III	6.44e-08	10.1	5.19e-08	89.3
Control de isotipo-N297Q-L4-PIII-1	L4-PIII-1	III	>1.00e-07	8.0	6.39e-08	62.3
Control de isotipo-N297Q-L5-PIII-1	L5-PIII-1	III	5.94e-08	16.0	5.23e-08	130.2
H1H21234N-N297Q	--	--	>1.00e-07	1.1	>1.00e-07	1.0

Tabla 8a. Lista de conjugados esteroide-anticuerpo específicos del sitio ESI-MS y DAR

LP			**Ab, Ab–N_3, o Ab-LP**		
LP#		**P.M. (Da)**	**Nombre**	**PM (Da)**	**DAR**
			Anti-MSR1 Ab	145777	
PEG_3-N_3		218.26	**Anti-MSR1 Ab-N_3**	146587	4
L1-PII-1		1456.71	**Anti-MSR1 Ab-L1-PII-1**	152411	4
L1-PIII-1		1492.69	**Anti-MSR1 Ab-L1-PIII-1**	152564	4
L2-PIII-1		1621.81	**Anti-MSR1 Ab-L2-PIII-1**	153070	4
L3-PIII-1		1348.52	**Anti-MSR1 Ab L3-PIII-1**	151989	4
L4-PIII-1		1101.22	**Anti-MSR1 Ab-L4-PIII-1**	151000	4
L5-PIII-1		1155.23	**Anti-MSR1 Ab-L5-PIII-1**	151216	4
			Control de isotipo Ab	145441	
PEG_3-N_3		218.26	**Control de isotipo Ab-** PEG_3-N_3	146235	4
L1-PII-1		1456.71	**Control de isotipo Ab-L1-PII-1**	152072	4
L1-PIII-1		1492.69	**Control de isotipo Ab-L1-PIII-1**	152230	4
L2-PIII-1		1621.81	**Control de isotipo Ab L2-PIII-1**	152733	4

L3-PIII-1		1348.52	**Control de isotipo Ab-L3-PIII-1**	151646	4
L4-PIII-1		1101.22	**Control de isotipo Ab L4-PIII-1**	150658	4
L5-PIII-1		1155.23	**Control de isotipo Ab L5-PIII-1**	150880	4

[00492] Se ensayó la actividad de ncADC anti-MSR1 usando un ensayo indicador de luciferasa sensible a esteroides MSR1 ADC. Para generar la línea celular de ensayo, se cotransfectaron células HEK293 con los vectores pBind-GR (Promega, Cat # E158A) y pGL4.35 [Luc2P/9xGAL4UAS/Hygro] (Promega, Cat # E137A). El vector pBind-GR expresa una proteína de fusión que consiste en la unión del ligando GR y el dominio de unión del ADN Gal4 de levadura, que se une a la secuencia de activación cadena arriba (UAS) de Gal4 en el vector de expresión de luciferasa, que puede inducir la expresión de luciferasa después de la unión del agonista GR. Las células se seleccionaron durante al menos 2 semanas en higromicina G418 + y la línea celular resultante se denomina HEK293/GRLuc. A continuación, se transdujeron células HEK293/GRLuc con un vector de expresión lentiviral MSR1 humano y, 48 horas más tarde, las células se clasificaron en busca de células positivas para MSR1. La línea celular resultante se denomina HEK293/GRLuc/MSR1.

[00493] Para el ensayo, las células se sembraron en placas

de 96 pocillos a 20.000 células/pocillo en medio de ensayo (DME con alto contenido de glucosa complementado con FBS al 10%, 100 unidades/mL de penicilina, 100 ug/mL de estreptomicina y 53 ug/mL de glutamina) un día antes del ensayo. Se añadieron a las células diluciones seriadas triples de ncADC en regulador de pH de ensayo durante 48 horas. El último pocillo de la placa sirvió como control en blanco que contenía solo el medio de ensayo y se representó como una continuación de la dilución en serie de 3 veces. La actividad luciferasa se determinó usando el reactivo One-GloTM (Promega, Cat # E6130). Las unidades de luz relativas (RLUs) se midieron en un luminómetro Envision (PerkinElmer) y los valores de EC_{50} se determinaron usando una ecuación logística de cuatro parámetros sobre una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos (GraphPad Prism). La señal a ruido (S/N) se determinó tomando la relación entre la RLU más alta en la curva de respuesta a la dosis y la RLU en los pocillos no tratados.

[00494] Como se muestra en la Tabla 8, los valores de EC_{50} de ncADC anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q) variaron de 85 pM a 609 pM y los valores de S/N variaron de 96.4 a 268.8 en las células HEK293/GRLuc/MSR1. Todos los valores de EC_{50} de ncADC de control de isotipo fueron superiores a 50 nM y los valores de S/N variaron de 3.8 a 148.4 en la línea celular HEK293/GRLuc/MSR1. Todos los valores de EC_{50} de ncADC anti-MSR1 fueron superiores a 41 nM en las células HEK293/GRLuc con

valores de S/N que iban de 5.4 a 25.5. El anti-MSR1 no conjugado no tuvo actividad en ninguna de las líneas celulares probadas.

Ejemplo 6

Evaluación de la actividad del compuesto III y PIII-1 en un ensayo indicador de luciferasa GR en células HEK293/GRLuc y HEK293/GRLuc/MSR1

[00495] Para probar la actividad de las cargas útiles de agonistas de GR descritas en el presente documento, se desarrolló un ensayo indicador de luciferasa sensible a GR basado en células como se describió anteriormente.

[00496] Para el ensayo, las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 20,000 células/pocillo en medio de ensayo (DME con alto contenido de glucosa complementado con FBS al 10%, 100 unidades/mL de penicilina, 100 ug/mL de estreptomicina y 53 ug/mL de glutamina) un día antes del ensayo. Se prepararon diluciones en serie triples de cargas útiles libres en DMSO al 100%, se transfirieron a medios de ensayo nuevos y se agregaron a las células durante 48 horas. La concentración final de DMSO se mantuvo constante al 0.2% y las concentraciones finales de la carga útil libre variaron de 100 nM a 0.015 nM. El último pocillo de la placa sirvió como control en blanco que contenía sólo el medio de ensayo y DMSO al 0.2% (pocillo sin tratar) y se representó como una continuación de la dilución en serie de

3 veces. La actividad luciferasa se determinó usando el reactivo One-GloTM (Promega, Cat # E6130). Las unidades de luz relativas (RLUs) se midieron en un luminómetro Envision (PerkinElmer) y los valores de EC_{50} se determinaron usando una ecuación logística de cuatro parámetros sobre una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos (GraphPad Prism). La señal a ruido (S/N) se determinó tomando la relación entre la RLU más alta en la curva de respuesta a la dosis y la RLU en los pocillos no tratados. Como se muestra en la Tabla 8b, los valores de EC_{50} de la carga útil variaron de 54.5 pM nM a 272 pM y los valores de S/N variaron de 138.1 a 179.3 en las células HEK293/GRLuc/MSR1. Los valores de EC_{50} de la carga útil variaron de 19.7 pM nM a 213 pM y los valores de S/N variaron de 24.6 a 34.4 en la línea celular HEK293/GRLuc.

Tabla 8b: Actividad del reportero de GR por agonista de GR

Comp. No.	Líneas celulares			
	HEK293/GRLuc		HEK293/GRLuc/MSR1	
	EC_{50}	S/N	EC_{50}	S/N
II	2.13e-010	24.6	2.72e-010	138.1
III	1.97e-011	34.4	2.42e-011	156.7
PIII-1	4.65e-011	32.1	5.45e-011	179.3

Ejemplo 7

Evaluación de la liberación de la carga útil

[00497] Para confirmar la liberación de cargas útiles unidas a anticuerpos a través de conectores de éter hemiaminales, se llevó a cabo un ensayo de escisión lisosomal. Para el ensayo, los ncADCs se añadieron a una solución de trabajo de lisosomas recién preparada que contenía regulador de pH catabólico 1x (Xenotech Cat # K5200) y 0.125 mg/mL de proteínas de lisosoma de hígado humano (Xenotech Cat # H0610.L). Se incubaron 200 µL de la mezcla resultante con ncADC equivalente de carga útil 1 µM a 37°C con agitación suave durante un período de 24 horas. Se tomó una alícuota de 20 µL a las 0. 0.5, 1,0. 2,0. 4,0. 8,0 y 24 horas e inmediatamente se transfirió a una placa que contenía 80 µL de acetonitrilo frío para desactivar las enzimas lisosomales y precipitar las proteínas. Después de la centrifugación a 2000 rpm durante 5 minutos, se diluyeron alícuotas de sobrenadante con un volumen igual de agua para el análisis LC-MS para determinar la cantidad de precursor y carga útil liberada de ncADC.

[00498] Como se muestra en la Tabla 9, el esteroide ncADC conjugado con el enlazador vcPAB-gly-$NHCH_2$ (**H1H21234N-N297Q-L1-PIII-1**) liberó 164 nM de esteroide III en el punto de tiempo de 24 horas. El esteroide ncADC conjugado con el enlazador GGFG-$NHCH_2$ (**H1H21234N-N297Q-L3-PIII-1**) liberó el esteroide III 345 nM en el punto de tiempo de 24 horas.

[00499] Sin estar ligados a ninguna teoría particular, bajo ciertas condiciones, las cargas útiles que tienen un residuo de enlazador de éter hemiaminal ("precursor de carga útil" o "profármaco") se liberan inicialmente, seguido de la liberación de la carga útil final. Como se muestra en la Tabla 10, el esteroide ncADC conjugado con el enlazador vcPAB-gly-$NHCH_2$ (**H1H21234N-N297Q-L1-PIII-1**) liberó 725 nM de precursor de esteroides biológicamente activo PIII-1 en el punto de tiempo de 24 horas. El conjugado de esteroides ncADC con el enlazador GGFG-$NHCH_2$ (**H1H21234N-N297Q-L3-PIII-1**) liberó 4.3 nM de precursor de esteroides biológicamente activo PIII-1 en el punto de tiempo de 24 horas.

Tabla 9: Liberación de carga útil

ncADC	**Carga útil**	**Tipo de carga útil**	**Tipo de enlazador**	**Concentración de carga útil liberada (nM)**						
				0	**0.5**	**1.0**	**2.0**	**4.0**	**8.0**	**24**
H1H21234N-N297Q L1-PIII-1	III	Esteroide	vcPAB-gly-$NHCH_2$	0	0.0	0.0	3.6	24.1	80.0	164.1
H1H21234N-N297Q-L3-PIII-1	III	Esteroide	GGFG-$NHCH_2$	10.1	30.5	32.9	44.9	101	175	345

Tabla 10: Lanzamiento del precursor de carga útil

ncADC	Carga útil	Tipo de carga útil	Tipo de enlazador	Concentración de precursor de carga útil liberado (nM)						
				0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	24
H1H21234N-N297Q L1-PIII-1	III	Esteroide	vcPAB-gly-$NHCH_2$	0	126	256	296	374	615	725
H1H21234N-N297Q-L3-PIII-1	III	Esteroide	GGFG-$NHCH_2$	0	0	0	0	0	1.5	4.3

Ejemplo 8

[00500] Se conjugaron conjugados de anticuerpo-fármaco que tienen un anticuerpo anti-receptor eliminador de macrófagos 1 (MSR1) (H1H21234N-N297Q) o un anticuerpo de control de isotipo no vinculante (Control de isotipo) a las enlazador-cargas útiles enumeradas en la Tabla 11 y se evaluaron a continuación el procedimiento descrito en el Ejemplo 5. El H1H21234N-N297Q proporciona un ADC de cuatro DAR. Como se muestra en la Tabla 11, los valores de EC_{50} de ADCs anti-MSR1 (H1H21234N-N297Q) variaron de 636 pM a 3.96 nM y los valores de señal a ruido (S/N) variaron de 120.1 a 280.3 en las células HEK293/GRLuc/MSR1. Todos los valores de EC_{50} de control de isotipo fueron >35 nM y los valores de S/N variaron de 1.9 a

153.5 en la línea celular HEK293/GRLuc/MSR1. Todos los valores EC_{50} de ADCs fueron >100 nM en las células HEK293/GRLuc con valores de S/N en el rango de 1.0 a 16.8. El anticuerpo anti-MSR1 no conjugado no tuvo actividad en ninguna de las líneas celulares probadas. La carga útil libre, budesonida, tuvo actividad en ambas líneas celulares con valores de EC_{50} de 710 pM y 1.19 nM y S/N de 23.3 y 135.4 en las líneas celulares HEK293/GRLuc y HEK293/GRLuc/MSR1, respectivamente.

Tabla 11. Actividad de reportero GR por ADCs

Artículo de prueba	Carga útil	Líneas celulares			
		HEK293/GRLuc		HEK293/GRLuc/MSR1	
		EC_{50}	S/N	EC_{50}	S/N
H1H21234N-N297Q-L1-PII-1	II	>1.0E-07	4.5	8.40E-10	222.1
H1H21234N-N297Q-L14-PII-1	II	>1.0E-07	16.8	6.36E-10	120.1
H1H21234N-N297Q-L6-PII-9	II	>1.0E-07	15.8	3.96E-09	149.9
H1H21234N-N297Q-L13-PII-1	II	>1.0E-07	3.1	2.33E-09	225.6
H1H21234N-N297Q-L8-PII-1	II	>1.0E-07	1.4	8.99E-10	280.3
Control de isotipo-L1-PII-1	II	>1.0E-07	1.4	>1.0E-07	2.1
Control de isotipo-L14-PII-1	II	>1.0E-07	2.3	3.52E-08	153.5
Control de isotipo-L6-PII-9	II	>1.0E-07	12.3	>1.0E-07	47.7
Control de isotipo-L13-PII-1	II	>1.0E-07	1.0	>1.0E-07	1.9
Control de isotipo-L8-PII-1	II	>1.0E-07	1.1	>1.0E-07	2.0
II	II	7.10E-10	23.3	1.19E-09	135.4
H1H21234N-N297Q	NA	>1.0E-07	1.3	>1.0E-07	1.4