

COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE COMPRENDEN PORCIONES DE UNIÓN A ALBÚMINA

La presente invención se refiere a compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la fórmula (Ia) o (Ib), en donde cada -D- es independientemente una porción de fármaco; cada -AB¹ y -AB² es independientemente una porción de unión a albúmina; cada -L¹- es independientemente una porción ligadora conectada covalentemente y de manera reversible a -D-; cada -L²- es independientemente un enlace químico individual o está ausente; y x e y son un número entero; a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de estos compuestos y a sus usos.

En tanto que algunas clases de proteínas terapéuticas, incluidos anticuerpos, tienen semividas inherentes largas, muchas otras moléculas, en particular las hormonas proteicas o peptídicas, frecuentemente son susceptibles a la degradación enzimática, depuración renal y/o depuración rápida mediada por receptor, que conduce a una semivida de eliminación plasmática corta. Además, debido a los desafíos asociados con la administración oral, la mayoría de los fármacos basados en péptidos o proteínas requieren administración parenteral, lo que combinado con una semivida corta necesita inyecciones frecuentes, dando por resultado molestias e inconvenientes para el paciente. Esto puede afectar negativamente la adherencia y, en última instancia, limitar la eficacia y resultados del tratamiento.

Se ha demostrado que la inyección de péptidos lipidados tiene una absorción más lenta del tejido subcutáneo en comparación con el péptido no derivatizado, así como una semivida circulatoria más larga debido a la unión reversible a la albúmina. La semivida de la albúmina endógena en la circulación es aproximadamente 3 semanas. Esta larga semivida se puede atribuir tanto a su gran tamaño molecular, que reduce al mínimo la depuración renal, como al reciclaje mediante el receptor Fc neonatal (FcRn). En la circulación, el tamaño molecular grande protege el péptido unido de la depuración renal y reduce la velocidad de distribución al compartimento extravascular.

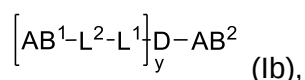
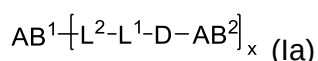
Se cree que la absorción más lenta se debe a una velocidad de difusión reducida en el tejido por un mecanismo que implica la interacción de la cadena lateral de ácido graso con membranas celulares y/o proteínas tal como albúmina presente en el sitio de inyección. La velocidad de difusión en el tejido después de la inyección y el paso sobre la pared capilar se

reduciría de forma esperada debido al gran tamaño molecular del complejo de albúmina-peptido. Las moléculas con un tamaño molecular mayor que aproximadamente 16 kDa se absorben preferentemente de manera alternativa mediante una vía linfática en comparación con la absorción directa en la sangre a través de la pared capilar.

5 Por lo tanto, la absorción más lenta y la unión reversible a albúmina han permitido la extensión de los intervalos de dosificación para fármacos, tal como fármacos peptídicos, hasta una semana. Sin embargo, sería deseable una extensión aún mayor de los intervalos de dosificación.

10 Un objeto de la presente invención es superar las deficiencias de las terapias actuales al menos parcialmente.

Este objeto se logra con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la fórmula (Ia) o (Ib)



15 en donde

cada -D- es independientemente una porción de fármaco;

cada -AB¹ y -AB² es independientemente una porción de unión a albúmina;

cada -L¹- es independientemente una porción ligadora conectada covalentemente y de manera reversible a -D-;

20 cada -L²- es independientemente un separador o está ausente;

x es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25; y

y es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5.

Los compuestos de la fórmula (Ia) y (Ib) también se pueden referir como "profármacos".

25 Liberan un conjugado de porción de fármaco-AB², que también se puede escribir como H-D-AB², en donde H- es hidrógeno.

El solicitante descubrió que los compuestos de la presente invención tienen una semivida prolongada que permite una frecuencia de dosificación reducida.

5 Esto da por resultado compuestos que exhiben una unión a albúmina incrementada adicionalmente y una absorción ralentizada del complejo macromolecular de fármaco-albúmina. Estos compuestos también demuestran una absorción reducida del sitio de administración, tal como del tejido subcutáneo, en comparación con la administración de los fármacos no conjugados correspondientes. En consecuencia, estos compuestos tienen una semivida prolongada en comparación con los fármacos no conjugados correspondientes.

Dentro de la presente invención, los términos se usan con el significado como sigue.

10 Como se usa en la presente, el término “agonista de receptor de GLP-1” se refiere a agonistas del receptor de GLP-1 (GLP1R) y opcionalmente además agonistas de uno o más de otros receptores, tal como por ejemplo un receptor para polipéptido inhibidor gástrico (GIPR), un receptor para glucagón (GCGR), un receptor para amilina, un receptor para péptido YY (PYYR) o un receptor para péptido tipo glucagón-2 (GLP2R). Un “agonista” de un receptor,
15 tal como un agonista del receptor de GLP-1, es un compuesto químico que activa este receptor para producir una respuesta biológica. Si un agonista de receptor de GLP-1 es además de ser un agonista de GLP1R también un agonista de un receptor distinto de GLP1R, tal como un agonista de GIPR, GCGR, un receptor de amilina, un PYYR o GLP2R, este agonista de receptor de GLP-1 también se refiere como un “agonista de receptor de GLP-1 doble” o
20 “agonista doble” corto. Del mismo modo, si un agonista de receptor de GLP-1 es además de un agonista de GLP1R también un agonista de otros dos receptores, que se pueden seleccionar del grupo que consiste en GIPR, GCGR, un receptor de amilina, un PYYR o GLP2R, este agonista de receptor de GLP-1 también se refiere como un “agonista de receptor de GLP-1 triple” o “agonista triple” corto.

25 Como se usa en la presente, el término “péptido”, como se usa en la presente, se refiere a una cadena de al menos 2 y hasta y que incluye 50 porciones de monómeros de aminoácidos, que también se pueden referir como “residuos de aminoácidos”, enlazados por enlaces peptídicos (amida). Los monómeros de aminoácidos se pueden seleccionar del grupo que consiste en aminoácidos proteinogénicos y aminoácidos no proteinogénicos y pueden ser
30 D- o L-aminoácidos. El término “péptido” también incluye peptidomiméticos, tal como peptoides, beta-péptidos, péptidos cíclicos y depsipéptidos y cubre estas cadenas peptidomiméticas con hasta e incluidas 50 porciones de monómeros. Los péptidos cíclicos pueden ser péptidos mono, bi, tri- o tetracíclicos. El término “péptido” también incluye péptidos

lazo.

Como se usa en la presente, el término “proteína” se refiere a una cadena de más de 50 porciones de monómeros de aminoácidos, que también se pueden referir como “residuos de aminoácidos”, enlazados por enlaces peptídicos, en los que preferentemente no más de 12000 monómeros de aminoácidos se enlazan por enlaces peptídicos, tal como no más de 10000 porciones de monómeros de aminoácidos, no más de 8000 porciones de monómeros de aminoácidos, no más de 5000 porciones de monómeros de aminoácidos o no más de 2000 porciones de monómeros de aminoácidos.

Como se usa en la presente, el término “fármaco de molécula pequeña” se refiere a fármacos que son compuestos orgánicos con un peso molecular de menos de 1000 Da, tal como menos de 900 Da o menos de 800 Da. Se entiende que las porciones de fármaco basadas en nucleobase, tal como análogos de adenina o guanina, también pueden ser un tipo de fármacos de molécula pequeña.

Como se usa en la presente, el término “fármaco de molécula media” o “fármaco de molécula de tamaño medio” se refiere a fármacos que son compuestos orgánicos que no son péptidos y que no son proteínas y que tienen un peso molecular que varía de y que incluye 1 kDa a 7,5 kDa.

Como se usa en la presente, los términos “oligonucleótido” se refieren a ARN y ADN de hebra individual o de doble hebra con preferentemente 2 a 1000 nucleótidos y cualquier modificación de los mismos. Las modificaciones incluyen, por ejemplo, aquellas que proporcionan otros grupos químicos que incorporan carga adicional, polarizabilidad, enlace de hidrógeno, interacción electrostática y fluxionalidad a las bases de ligando de ácido nucleico o al ligando de ácido nucleico en su totalidad. Estas modificaciones incluyen, por ejemplo, modificaciones de azúcar en la posición 2', modificaciones de pirimidina en la posición 5, modificaciones de purina en la posición 8, modificaciones en aminas exocíclicas, sustitución de 4-tiouridinas, sustitución de 5-bromo o 5-yodo-uracilo; modificaciones de cadena principal, metilaciones, combinaciones de emparejamiento de bases inusuales tal como las isobases isocitidina e isoguanidina. Las modificaciones también pueden incluir modificaciones 3' y 5' tal como caperuza y cambio de estereoquímica. El término también incluye aptámeros.

Como se usa en la presente, el término “ácidos nucleicos peptídicos” se refiere a polímeros orgánicos que tienen una estructura peptídica, es decir, una estructura en la cual

los monómeros se conectan entre sí a través de enlaces peptídicos, a los cuales se unen nucleobases tal como adenina, citosina, guanina, timina y uracilo. En ciertas modalidades, la cadena principal peptídica comprende N-(2-aminoetil)-glicina.

Como se usa en la presente, el término “bobina aleatoria” se refiere a cualquier conformación de una molécula polimérica, incluidas las proteínas, en la que los elementos monoméricos individuales que forman esta estructura polimérica están esencialmente orientados de forma aleatoria hacia los elementos monoméricos adyacentes en tanto que aún están unidos químicamente a los elementos monoméricos adyacentes. En particular, un polipéptido o proteína que tiene conformación de espiral aleatoria carece sustancialmente de una estructura secundaria y terciaria definida. La naturaleza de las bobinas aleatorias de polipéptidos y sus métodos de identificación experimental se conocen por la persona experta en la técnica. En particular, la falta de estructura secundaria y terciaria de una proteína se puede determinar por mediciones de dicroísmo circular (CD). La espectroscopía de CD representa un método de espectroscopía de absorción de luz en el cual se mide la diferencia en la absorbancia de la luz polarizada circularmente hacia la derecha y hacia la izquierda por una sustancia. La estructura secundaria de una proteína se puede determinar por espectroscopía CD usando espectros de ultravioleta lejano con una longitud de onda entre aproximadamente 190 y 250 nm. A estas longitudes de onda, las diferentes estructuras secundarias que se encuentran comúnmente en las conformaciones dan lugar a una forma y magnitud características del espectro CD. Por consiguiente, al usar espectrometría de CD, el experto en la técnica es fácilmente capaz de determinar si un polímero de aminoácidos adopta una conformación de espiral aleatoria en condiciones fisiológicas.

Al determinar si un péptido o proteína adopta una conformación de espiral aleatoria bajo condiciones experimentales usando los métodos como se describe en la presente, los parámetros biofísicos tal como temperatura, pH, osmolaridad y contenido de proteína pueden ser diferentes a las condiciones fisiológicas normalmente encontradas *in vivo*. Las temperaturas entre 1 °C y 42 °C o preferentemente de 4 °C a 25 °C se pueden considerar útiles para probar y/o verificar las propiedades biofísicas y la actividad biológica de un péptido o proteína en condiciones fisiológicas *in vitro*.

Se considera que varios amortiguadores, en particular en entornos experimentales (por ejemplo, en la determinación de estructuras de proteínas, en particular en mediciones de dicroísmo circular (CD) y otros métodos que permiten a la persona experta en la técnica determinar las propiedades estructurales de una extensión de proteína/polipéptido o péptido)

o en amortiguadores, solventes y/o excipientes para composiciones farmacéuticas, representan “soluciones fisiológicas” o “condiciones fisiológicas” *in vitro*. Los ejemplos de estos amortiguadores son, por ejemplo, solución salina amortiguada con fosfato (PBS: NaCl 115 mM, KH_2PO_4 4 mM, Na_2HPO_4 16 mM pH 7,4), amortiguadores Tris, amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato o amortiguadores similares tal como aquellos usados en los ejemplos adjuntos. En general, el pH de un amortiguador que representa condiciones fisiológicas debe estar en un intervalo de 6,5 a 8,5, preferentemente en un intervalo de 7,0 a 8,0, más preferentemente en un intervalo de 7,2 a 7,7 y la osmolaridad debe estar en un intervalo de 10 a 1000 mmol/kg de H_2O , más preferentemente en un intervalo de 50 a 500 mmol/kg de H_2O y más preferentemente en un intervalo de 200 a 350 mmol/kg de H_2O . Opcionalmente, el contenido de proteína de un amortiguador que representa condiciones fisiológicas puede estar en un intervalo de 0 a 100 g/l, descuidando la proteína con actividad biológica en sí misma, por lo que se pueden usar proteínas estabilizadoras habituales, por ejemplo, albúmina de suero humano o bovino.

Otros métodos biofísicos establecidos para determinar la conformación de bobina aleatoria incluyen espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de absorción, espectroscopía infrarroja y Raman, medición del volumen hidrodinámico a través de cromatografía de exclusión por tamaño, ultracentrifugación analítica y dispersión de luz dinámica/estática, así como mediciones del coeficiente de fricción o viscosidad intrínseca.

Como se usa en la presente, el término “condiciones fisiológicas” se refiere a amortiguador acuoso a pH 7,4, 37 °C.

Como se usa en la presente, el término “composición farmacéutica” se refiere a una composición que contiene uno o más principios activos, tal como, por ejemplo, al menos un compuesto de la presente invención, y uno o más excipientes, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes de la composición, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, una composición farmacéutica de la presente invención abarca cualquier composición elaborada al mezclar uno o más compuestos de la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la presente, el término “excipiente” se refiere a un diluyente, adyuvante o vehículo con el cual se administra el agente terapéutico, tal como un fármaco o profármaco. Este excipiente farmacéutico puede ser líquidos estériles, tal como agua y

aceites, incluidos aquellos de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, incluido pero no limitado a, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un ejemplo de excipiente cuando la composición farmacéutica se administra de manera oral. La solución salina y la dextrosa acuosa son ejemplos de excipientes cuando la

5 composición farmacéutica se administra de manera intravenosa. Las soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol se emplean en ciertas modalidades como excipientes líquidos para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, trehalosa, gelatina, malta, arroz, harina, caliza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio,

10 leche desnatada seca, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición farmacéutica, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores de pH, como, por ejemplo, acetato, succinato, tris, carbonato, fosfato, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico), MES (ácido 2-(*N*-morfolino)etanosulfónico), o puede contener detergentes, como Tween,

15 poloxámeros, poloxaminas, CHAPS, Igepal o aminoácidos como, por ejemplo, glicina, lisina o histidina. Estas composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos o formulaciones de liberación sostenida. La composición farmacéutica se puede formular como un supositorio, con aglutinantes y excipientes tradicionales tal como triglicéridos. La formulación oral puede incluir

20 excipientes estándar tal como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Estas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco o porción de fármaco, junto con una cantidad adecuada de excipiente para proporcionar la forma para administración apropiada al paciente. La formulación debe adaptarse al modo de administración.

25 Como se usa en la presente, el término “composición líquida” se refiere a una mezcla que comprende un compuesto soluble en agua y uno o más solventes, tal como agua.

El término “composición en suspensión” se refiere a una mezcla que comprende al menos un compuesto insoluble en agua y uno o más solventes, tal como agua.

Como se usa en la presente, el término “composición seca” significa que una

30 composición farmacéutica se proporciona en una forma seca. Los métodos adecuados para el secado son secado por aspersión y liofilización, es decir, deshidrocongelación. Esta composición seca tiene un contenido de agua residual de un máximo de 10 %, tal como menos de 5 % o menos de 2 %, determinado de acuerdo con Karl Fischer. En ciertas modalidades,

la composición farmacéutica seca se seca por liofilización.

El término “fármaco”, como se usa en la presente, se refiere a una sustancia usada en el tratamiento, cura, prevención o diagnóstico de una enfermedad o usada para mejorar de otro modo el bienestar físico o mental. Si un fármaco se conjuga con otra porción, la porción
5 del producto resultante que se originó a partir del fármaco se refiere como “porción de fármaco”.

Como se usa en la presente, el término “profármaco” se refiere a un conjugado covalente en el que una porción de fármaco se conecta de forma reversible y covalente a un grupo protector especializado a través de una porción ligadora reversible, también referida
10 como “porción ligadora de profármaco reversible” o “porción ligadora reversible”, que se conjuga a través de un enlace reversible a la porción de fármaco y en donde el grupo protector especializado altera o elimina propiedades indeseables en la molécula original. Esto también incluye la mejora de las propiedades deseables en el fármaco y la supresión de propiedades indeseables. El grupo protector no tóxico especializado se refiere como “portador”. Un
15 profármaco libera la porción de fármaco unida de forma reversible y covalente en la forma de su fármaco correspondiente. En otras palabras, un profármaco es un conjugado que comprende una porción de fármaco que se conjuga de forma covalente y reversible a una porción de portador mediante una porción ligadora reversible, cuya conjugación covalente y reversible del portador a la porción ligadora reversible es ya sea directamente o a través de
20 un separador. Este conjugado libera la porción de fármaco anteriormente conjugada en la forma de un fármaco libre no modificado.

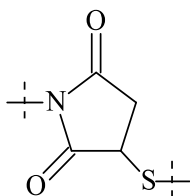
Un “enlace reversible” es un enlace que es degradable, es decir, escindible, en la ausencia de enzimas bajo condiciones fisiológicas (amortiguador acuoso a pH 7,4, 37 °C) con una semivida que varía de 1 hora a tres meses. Un “enlace estable” es un enlace que tiene
25 una semivida bajo condiciones fisiológicas (amortiguador acuoso a pH 7,4, 37 °C) en la ausencia de enzimas de más de tres meses.

Como se usa en la presente, los términos “ligador de profármaco sin rastro” o “ligador sin rastro” significan un ligador de profármaco reversible, es decir, una porción ligadora que conecta reversible y covalentemente una porción de fármaco con un portador, que tras la
30 escisión libera el fármaco en su forma libre. Como se usa en la presente, el término “forma libre” de un fármaco o “fármaco libre” significa el fármaco en su forma no modificada, farmacológicamente activa.

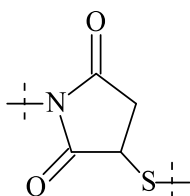
Como se usa en la presente, el término “reactivo” significa un compuesto químico que comprende al menos un grupo funcional para la reacción con el grupo funcional de otro compuesto químico o fármaco. Se entiende que un fármaco que comprende un grupo funcional, tal como un grupo funcional de amina o hidroxilo primario o secundario, también es un reactivo.

Como se usa en la presente, el término “porción” significa una parte de una molécula, que carece de uno o más átomos en comparación con el reactivo correspondiente. Si, por ejemplo, un reactivo de la fórmula “H-X-H” reacciona con otro reactivo y se convierte en parte del producto de reacción, la producción correspondiente del producto de reacción tiene la estructura “H-X-” o “-X-”, en tanto que cada “-” indica unión a otra porción. Por consiguiente, una porción de fármaco se libera de un profármaco como un fármaco.

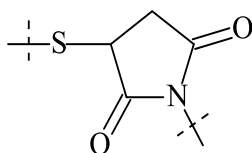
Si se proporciona una estructura química de un grupo de átomos, cuyo grupo de átomos se une a al menos otra porción, esta estructura química se puede unir al al menos otra porción en cualquier orientación, a menos que se indique explícitamente de otro modo. Por ejemplo, una porción “-C(O)N(R¹)-” se puede unir a dos porciones como “-C(O)N(R¹)-” o como “-N(R¹)C(O)-”. De manera similar, una porción



se pueden unir a dos porciones ya sea como



o como



Como se usa en la presente, el término “grupo funcional” significa un grupo de átomos que pueden reaccionar con otros grupos de átomos. Los grupos funcionales se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en ácido carboxílico, amina primaria o secundaria, maleimida, tiol, ácido sulfónico, carbonato, carbamato, hidroxilo, aldehído, cetona, hidrazina, isocianato, isotiocianato, ácido fosfórico, ácido fosfónico, haloacetilo, haluro de alquilo,

acrililoilo, fluoruro de arilo, hidroxilamina, disulfuro, sulfonamidas, ácido sulfúrico, vinilsulfona, vinilcetona, diazoalcano, oxirano y aziridina.

Como se usa en la presente, el término “sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica o propiedades del compuesto y que habitualmente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En ciertas modalidades, el compuesto es capaz de formar sales base/ácidos por virtud de la presencia de grupos funcionales amino y/o carboxílicos o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilinato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, subsalicilato, tartrato, sales de tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Se pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluidas aminas sustituidas que se presentan de manera natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básico y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina o trometamina. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden sintetizar a partir de un compuesto de origen, una porción básica o ácida, por métodos químicos convencionales.

El término “farmacéuticamente aceptable” significa una sustancia que no provoca daño

cuando se administra a un paciente y en ciertas modalidades significa aprobada por una agencia reguladora, tal como la EMA (Europa) y/o la FDA (Estados Unidos) y/o cualquier otra agencia reguladora nacional para uso en animales, en particular para uso en humanos.

5 Como se usa en la presente, los términos “aproximadamente” o “aprox.” en combinación con un valor numérico se usa para indicar un intervalo que varía de y que incluye el valor numérico más y menos no más de 10 % de ese valor numérico. Por ejemplo, las frases “aproximadamente 200” o “aprox. 200” se usan para significar un intervalo que varía de y que incluye 200 +/- 10 %, es decir, que varía de y que incluye 180 a 220. Se entiende que un porcentaje dado como “aproximadamente 20 %” o “aprox. 20 %” no significa “20 % +/- 10 %”,
10 es decir, que varía de y que incluye 10 a 30 %, pero “aproximadamente 20 %” o “aprox. 20 %” significa que varía de y que incluye 18 a 22 %, es decir, más y menos 10 % del valor numérico que es 20.

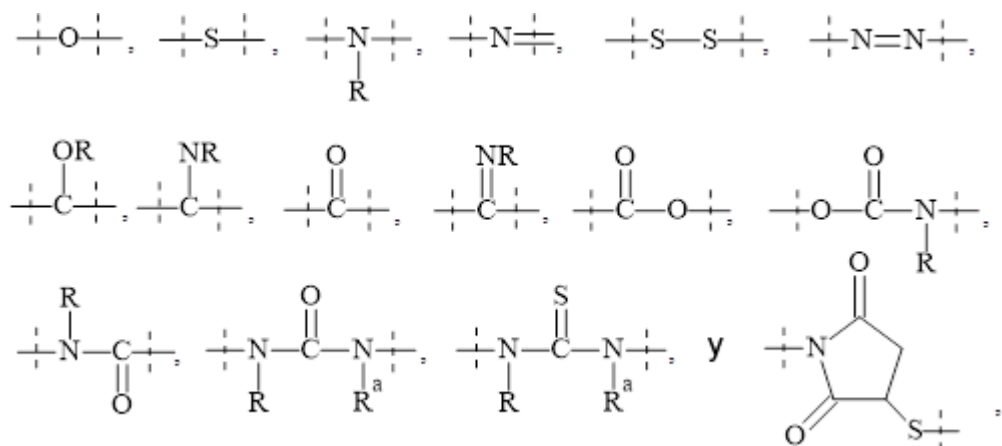
Como se usa en la presente, el término “polímero” significa una molécula que comprende unidades estructurales repetitivas, es decir, los monómeros, conectados por
15 enlaces químicos de una manera lineal, circular, ramificada, reticulada o dendrímica o una combinación de lo mismo, que puede ser de origen sintético o biológico o una combinación de ambos. Se entiende que un polímero también puede comprender uno o más de otros grupos químicos y/o porciones, tal como, por ejemplo, uno o más grupos funcionales. En ciertas modalidades, un polímero soluble tiene un peso molecular de al menos 0,5 kDa, por
20 ejemplo, un peso molecular de al menos 1 kDa, un peso molecular de al menos 2 kDa, un peso molecular de al menos 3 kDa o un peso molecular de al menos 5 kDa. Si el polímero es soluble, en ciertas modalidades tiene un peso molecular de como máximo 1000 kDa, tal como como máximo 750 kDa, tal como como máximo 500 kDa, tal como como máximo 300 kDa, tal como como máximo 200 kDa, o tal como como máximo 100 kDa. Se entiende que para
25 polímeros insolubles en agua, tal como hidrogeles, no se pueden proporcionar intervalos de peso molecular significativos. Se entiende que también un péptido o proteína es un polímero en el que los aminoácidos son las unidades estructurales de repetición, aunque las cadenas laterales de cada aminoácido pueden ser diferentes.

Como se usa en la presente, el término “polimérico” significa un reactivo o una porción
30 que comprende uno o más polímeros o porciones de polímero. Un reactivo o porción polimérica también puede comprender opcionalmente una o más porción/porciones diferentes, que en ciertas modalidades se seleccionan del grupo que consiste en:

- alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀, alquinilo de C₂₋₅₀, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterociclilo

de 3 a 10 miembros, heterobiciclilo de 8 a 11 miembros, fenilo, naftilo, indenilo, indanilo y tetralinilo; y

- enlaces seleccionados del grupo que comprende



5 en donde

las líneas discontinuas indican la unión al resto de la porción o reactivo, y

-R y -R^a se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en -H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 3,3-dimetilpropilo.

La persona experta en la técnica entiende que los productos de polimerización obtenidos de una reacción de polimerización no todos tienen el mismo peso molecular, sino que exhiben una distribución de peso molecular. En consecuencia, los intervalos de peso molecular, pesos moleculares, intervalos de números de monómeros en un polímero y números de monómeros en un polímero como se usa en la presente, se refieren al peso molecular promedio en número y al promedio en número de monómeros, es decir, a la media aritmética del peso molecular del polímero o porción polimérica y la media aritmética del número de monómeros del polímero o porción polimérica.

Por consiguiente, en una porción polimérica que comprende "x" unidades monoméricas, cualquier número entero dado para "x" corresponde, por lo tanto, al número medio aritmético de monómeros. Cualquier intervalo de números enteros dado para "x" proporciona el intervalo de números enteros en el que se encuentran los números medios aritméticos de monómeros. Un número entero para "x" dado como "aproximadamente x"

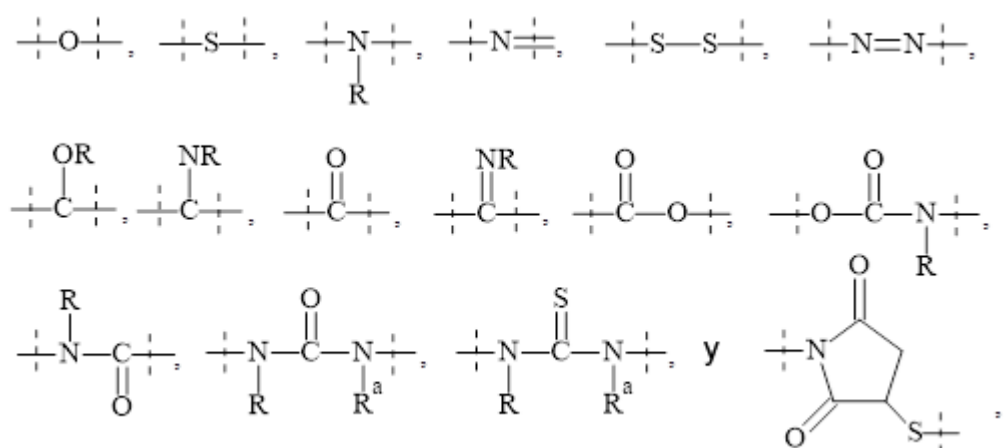
significa que los números medios aritméticos de monómeros se encuentran en un intervalo de números enteros de $x \pm 10\%$, en ciertas modalidades $x \pm 8\%$, en ciertas modalidades $x \pm 5\%$ y en ciertas modalidades $x \pm 2\%$.

Como se usa en la presente, el término “peso molecular promedio en número” significa la media aritmética ordinaria de los pesos moleculares de los polímeros individuales.

Como se usa en la presente, el término “soluble en agua” con referencia al compuesto de la presente invención significa que al menos 1 g del compuesto se puede disolver en un litro de agua a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ para formar una solución homogénea. Por consiguiente, el término “insoluble en agua” con referencia al compuesto significa que se puede disolver menos de 1 g del compuesto en un litro de agua a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ para formar una solución homogénea.

Como se usa en la presente, el término “basado en PEG” en relación con una porción o reactivo significa que esta porción o reactivo comprende PEG. En ciertas modalidades, una porción o reactivo basado en PEG comprende al menos 10% (p/p) de PEG, tal como al menos 20% (p/p) de PEG, tal como al menos 30% (p/p) de PEG, tal como al menos 40% (p/p) de PEG, tal como al menos 50% (p/p), tal como al menos 60% (p/p) de PEG, tal como al menos 70% (p/p) de PEG, tal como al menos 80% (p/p) de PEG, tal como al menos 90% (p/p) de PEG, tal como al menos 95% . El porcentaje en peso restante de la porción o reactivo basado en PEG son otras porciones que, en ciertas modalidades, se seleccionan de las siguientes porciones y enlaces:

- alquilo de C_{1-50} , alqueno de C_{2-50} , alquino de C_{2-50} , cicloalquilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterobiciclilo de 8 a 11 miembros, fenilo, naftilo, indenilo, indanilo y tetralinilo; y
- enlaces seleccionados del grupo que comprende



en donde

las líneas discontinuas indican la unión al resto de la porción o reactivo, y

-R y -R^a se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en -H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 3,3-dimetilpropilo.

El término “basado en ácido hialurónico” se usa en consecuencia.

El término “sustituido”, como se usa en la presente, significa que uno o más átomos de -H de una molécula o porción se reemplazan por un átomo diferente o un grupo de átomos, que se refieren como “sustituyente”.

En ciertas modalidades, el uno o más sustituyentes opcionales adicionales se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, -CN, -COOR^{x1}, -OR^{x1}, -C(O)R^{x1}, -C(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂R^{x1}, -S(O)R^{x1}, -N(R^{x1})S(O)₂N(R^{x1a}R^{x1b}), -SR^{x1}, -N(R^{x1}R^{x1a}), -NO₂, -OC(O)R^{x1}, -N(R^{x1})C(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)₂R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b}), -OC(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -T⁰, alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀; en donde -T⁰, alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀ se sustituyen opcionalmente con uno o más -R^{x2}, que son iguales o diferentes y en donde alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀ se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -T⁰-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂N(R^{x3})-, -S(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{x3})S(O)₂N(R^{x3a})-, -S-, -N(R^{x3})-, -OC(OR^{x3})(R^{x3a})-, -N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})- y -OC(O)N(R^{x3})-;

-R^{x1}, -R^{x1a}, -R^{x1b} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en -H, -T⁰, alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀; en donde -T⁰, alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀ se sustituyen opcionalmente con uno o más -R^{x2}, que son iguales o diferentes y en donde alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀ se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -T⁰-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂N(R^{x3})-, -S(O)N(R^{x3})-; -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{x3})S(O)₂N(R^{x3a})-, -S-,

-N(R^{x3})-, -OC(OR^{x3})(R^{x3a})-, -N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})- y -OC(O)N(R^{x3})-;

5 cada T⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros y heterobiciclilo de 8 a 11 miembros; en donde cada T⁰ se sustituye de manera independiente opcionalmente con uno o más -R^{x2}, que son iguales o diferentes;

10 cada -R^{x2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, oxo (=O), -COOR^{x4}, -OR^{x4}, -C(O)R^{x4}, -C(O)N(R^{x4}R^{x4a}), -S(O)₂N(R^{x4}R^{x4a}), -S(O)N(R^{x4}R^{x4a}), -S(O)₂R^{x4}, -S(O)R^{x4}, -N(R^{x4})S(O)₂N(R^{x4a}R^{x4b}), -SR^{x4}, -N(R^{x4}R^{x4a}), -NO₂, -OC(O)R^{x4}, -N(R^{x4})C(O)R^{x4a}, -N(R^{x4})S(O)₂R^{x4a}, -N(R^{x4})S(O)R^{x4a}, -N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}, -N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b}), -OC(O)N(R^{x4}R^{x4a}) y alquilo de C₁₋₆; en donde el alquilo de C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

cada -R^{x3}, -R^{x3a}, -R^{x4}, -R^{x4a}, -R^{x4b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H y alquilo de C₁₋₆; en donde alquilo de C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes.

15 En ciertas modalidades, el uno o más sustituyentes opcionales adicionales se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, -CN, -COOR^{x1}, -OR^{x1}, -C(O)R^{x1}, -C(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂R^{x1}, -S(O)R^{x1}, -N(R^{x1})S(O)₂N(R^{x1a}R^{x1b}), -SR^{x1}, -N(R^{x1}R^{x1a}), -NO₂, -OC(O)R^{x1}, -N(R^{x1})C(O)R^{x1a},
20 -N(R^{x1})S(O)₂R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b}), -OC(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -T⁰, alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀ y alquinilo de C₂₋₁₀; en donde -T⁰, alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀ y alquinilo de C₂₋₁₀ se sustituyen opcionalmente con uno o más -R^{x2}, que son iguales o diferentes y en donde alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀ y alquinilo de C₂₋₁₀ se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que
25 consiste en -T⁰, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂N(R^{x3})-, -S(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{x3})S(O)₂N(R^{x3a})-, -S-, -N(R^{x3})-, -OC(OR^{x3})(R^{x3a})-, -N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})- y -OC(O)N(R^{x3})-;

cada -R^{x1}, -R^{x1a}, -R^{x1b}, -R^{x3}, -R^{x3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆ y alquinilo de C₂₋₆;

30 cada T⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros y

heterobisclilo de 8 a 11 miembros; en donde cada T⁰ se sustituye de manera independiente opcionalmente con uno o más -R^{x2}, que son iguales o diferentes;

5 cada -R^{x2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, oxo (=O), -COOR^{x4}, -OR^{x4}, -C(O)R^{x4}, -C(O)N(R^{x4}R^{x4a}), -S(O)₂N(R^{x4}R^{x4a}), -S(O)N(R^{x4}R^{x4a}), -S(O)₂R^{x4}, -S(O)R^{x4}, -N(R^{x4})S(O)₂N(R^{x4a}R^{x4b}), -SR^{x4}, -N(R^{x4}R^{x4a}), -NO₂, -OC(O)R^{x4}, -N(R^{x4})C(O)R^{x4a}, -N(R^{x4})S(O)₂R^{x4a}, -N(R^{x4})S(O)R^{x4a}, -N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}, -N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b}), -OC(O)N(R^{x4}R^{x4a}) y alquilo de C₁₋₆; en donde el alquilo de C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

10 cada -R^{x4}, -R^{x4a}, -R^{x4b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆ y alquino de C₂₋₆;

En ciertas modalidades, el uno o más sustituyentes opcionales adicionales se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, -CN, -COOR^{x1}, -OR^{x1}, -C(O)R^{x1}, -C(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -S(O)₂R^{x1}, -S(O)R^{x1}, 15 -N(R^{x1})S(O)₂N(R^{x1a}R^{x1b}), -SR^{x1}, -N(R^{x1}R^{x1a}), -NO₂, -OC(O)R^{x1}, -N(R^{x1})C(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)₂R^{x1a}, -N(R^{x1})S(O)R^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}, -N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b}), -OC(O)N(R^{x1}R^{x1a}), -T⁰, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆ y alquino de C₂₋₆; en donde -T⁰, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆ y alquino de C₂₋₆ se sustituyen opcionalmente con uno o más -R^{x2}, que son iguales o diferentes y en donde alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆ y alquino de C₂₋₆ se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste 20 en -T⁰-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂N(R^{x3})-, -S(O)N(R^{x3})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{x3})S(O)₂N(R^{x3a})-, -S-, -N(R^{x3})-, -OC(OR^{x3})(R^{x3a})-, -N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})- y -OC(O)N(R^{x3})-;

cada -R^{x1}, -R^{x1a}, -R^{x1b}, -R^{x2}, -R^{x3}, -R^{x3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆ y alquino de C₂₋₆;

25 cada T⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros y heterobisclilo de 8 a 11 miembros; en donde cada T⁰ se sustituye de manera independiente opcionalmente con uno o más -R^{x2}, que son iguales o diferentes.

En ciertas modalidades, un máximo de 6 átomos de -H de una molécula opcionalmente 30 sustituida se reemplazan independientemente por un sustituyente, por ejemplo, 5 átomos de -H se reemplazan independientemente por un sustituyente, 4 átomos de -H se reemplazan

independientemente por un sustituyente, 3 átomos de -H se reemplazan independientemente por un sustituyente, 2 átomos de -H se reemplazan independientemente por un sustituyente, o 1 átomo de -H se reemplaza por un sustituyente.

5 El término “interrumpido” significa que una porción se inserta entre dos átomos de carbono o – si la inserción está en uno de los extremos de la porción – entre un carbono o heteroátomo y un átomo de hidrógeno, en ciertas modalidades entre un carbono y un átomo de hidrógeno.

Como se usa en la presente, el término “alquilo de C₁₋₄” solo o en combinación significa una porción de alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Si están presentes en el extremo de una molécula, los ejemplos de alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Cuando dos porciones de una molécula se enlazan por el alquilo de C₁₋₄, entonces los ejemplos de los grupos alquilo C₁₋₄ son -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)-, -C(CH₃)₂-. Cada hidrógeno de un carbono de alquilo de C₁₋₄ se puede reemplazar opcionalmente por un sustituyente como se definió anteriormente. Opcionalmente, un alquilo de C₁₋₄ se puede interrumpir por una o más porciones como se define más adelante.

Como se usa en la presente, el término “nucleófilo” se refiere a un reactivo o grupo funcional que forma un enlace con su compañero de reacción, es decir, el electrófilo mediante la donación de ambos electrones de enlace.

Como se usa en la presente, el término “alquilo de C₁₋₆” solo o en combinación significa una porción de alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Si están presentes en el extremo de una molécula, los ejemplos de grupos alquilo de C₁₋₆ de cadena lineal y ramificada son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 3,3-dimetilpropilo. Cuando dos porciones de una molécula se enlazan por el grupo alquilo de C₁₋₆, entonces los ejemplos para los grupos alquilo de C₁₋₆ son -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)- y -C(CH₃)₂-. Cada átomo de hidrógeno de un carbono de C₁₋₆ se puede reemplazar opcionalmente por un sustituyente como se definió anteriormente. Opcionalmente, un alquilo de C₁₋₆ se puede interrumpir por una o más porciones como se define más adelante.

Por consiguiente, “alquilo de C₁₋₁₀”, “alquilo de C₁₋₂₀” o “alquilo de C₁₋₅₀” significa una

cadena de alquilo que tiene 1 a 10, 1 a 20 o 1 a 50 átomos de carbono, respectivamente, donde cada átomo de hidrógeno del carbono de C₁₋₁₀, C₁₋₂₀ o C₁₋₅₀ se puede reemplazar opcionalmente por un sustituyente como se definió anteriormente. Opcionalmente, un alquilo de C₁₋₁₀ o C₁₋₅₀ se puede interrumpir por una o más porciones como se define más adelante.

5 Como se usa en la presente, el término “ alqueno de C₂₋₆” solo o en combinación significa una porción de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Si está presente al final de una molécula, los ejemplos son -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃,
10 -CH₂-CH=CH₂, -CH=CHCH₂-CH₃ y -CH=CH-CH=CH₂. Cuando dos porciones de una molécula se enlazan por el grupo alqueno de C₂₋₆, entonces un ejemplo para el alqueno de C₂₋₆ es -CH=CH-. Cada átomo de hidrógeno de una porción de alqueno de C₂₋₆ se puede reemplazar opcionalmente por un sustituyente como se definió anteriormente. Opcionalmente, un alqueno de C₂₋₆ se puede interrumpir por una o más porciones como se define más adelante.

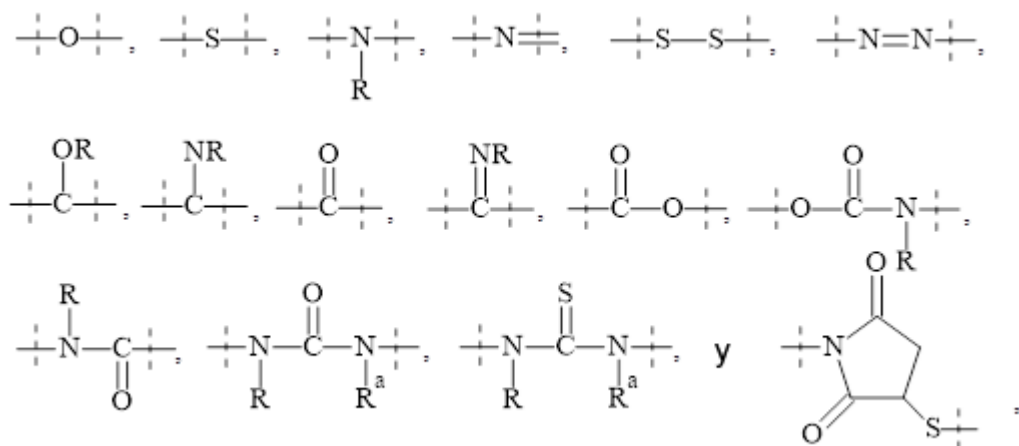
 Por consiguiente, el término “ alqueno de C₂₋₁₀”, “alqueno de C₂₋₂₀” o “ alqueno de
15 C₂₋₅₀” solo o en combinación significa una porción de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende al menos un enlace doble carbono-carbono que tiene 2 a 10, 2 a 20 o 2 a 50 átomos de carbono. Cada átomo de hidrógeno de un grupo alqueno de C₂₋₁₀, alqueno de C₂₋₂₀ o alqueno de C₂₋₅₀ se puede reemplazar opcionalmente por un sustituyente como se definió anteriormente. Opcionalmente, un alqueno de C₂₋₁₀, alqueno de C₂₋₂₀ o
20 alqueno de C₂₋₅₀ se puede interrumpir por una o más porciones como se define más adelante.

 Como se usa en la presente, el término “alquino de C₂₋₆” solo o en combinación significa una porción de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Si está presente al final de una molécula, los ejemplos son -C≡CH, -CH₂-C≡CH, CH₂-CH₂-C≡CH y CH₂-C≡C-CH₃.
25 Cuando dos porciones de una molécula se enlazan por el grupo alquino, entonces un ejemplo es -C≡C-. Cada átomo de hidrógeno de un grupo alquino de C₂₋₆ se puede reemplazar opcionalmente por un sustituyente como se definió anteriormente. Opcionalmente, se pueden presentar uno o más dobles enlaces. Opcionalmente, un alquino de C₂₋₆ se puede interrumpir por una o más porciones como se define más adelante.

30 Por consiguiente, como se usa en la presente, el término “alquino de C₂₋₁₀”, “alquino de C₂₋₂₀” y “alquino de C₂₋₅₀” solos o en combinación significa una porción de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono que tiene de 2 a 10, de 2 a 20 o de 2 a 50 átomos de carbono, respectivamente. Cada átomo de

hidrógeno de un grupo alquínilo de C₂₋₁₀, alquínilo de C₂₋₂₀ o alquínilo de C₂₋₅₀ se puede reemplazar opcionalmente por un sustituyente como se definió anteriormente. Opcionalmente, se pueden presentar uno o más dobles enlaces. Opcionalmente, un alquínilo de C₂₋₁₀, alquínilo de C₂₋₂₀ o alquínilo de C₂₋₅₀ se puede interrumpir por una o más porciones como se define más adelante.

Como se mencionó anteriormente, un alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₁₀, alquilo de C₁₋₂₀, alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₆, alquenilo de C₂₋₁₀, alquenilo de C₂₋₂₀, alquenilo de C₂₋₅₀, alquínilo de C₂₋₆, alquínilo de C₂₋₁₀, alquínilo de C₂₋₂₀ o alquínilo de C₂₋₅₀ puede estar opcionalmente interrumpido por una o más porciones que en ciertas modalidades se seleccionan del grupo que consiste en



en donde

las líneas discontinuas indican la unión al resto de la porción o reactivo; y

-R y -R^a se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en -H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 3,3-dimetilpropilo.

Como se usa en la presente, el término “cicloalquilo de C₃₋₁₀” significa una cadena de alquilo cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, que puede ser saturada o insaturada, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo o ciclodecilo. Cada átomo de hidrógeno de un carbono de cicloalquilo de C₃₋₁₀ se puede reemplazar por un sustituyente como se definió anteriormente. El término “cicloalquilo de C₃₋₁₀” también incluye bicíclos puenteados como norbornano o norborneno.

El término “carbopolícicilo de 8 a 30 miembros” o “carbopolíciclo de 8 a 30 miembros” significa una porción cíclica de dos o más anillos con 8 a 30 átomos de anillo, donde dos anillos vecinos comparten al menos un átomo de anillo y que puede contener hasta el número máximo de enlaces dobles (anillo aromático o no aromático que está total, parcial o insaturado). En ciertas modalidades, un carbopolícicilo de 8 a 30 miembros significa una porción cíclica de dos, tres, cuatro o cinco anillos, en ciertas modalidades de dos, tres o cuatro anillos.

Como se usa en la presente, el término “heterocícilo de 3 a 10 miembros” o “heterociclo de 3 a 10 miembros” significa un anillo con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de anillo que puede contener hasta el número máximo de enlaces dobles (anillo aromático o no aromático que está total, parcial o insaturado) en donde al menos un átomo de anillo de hasta 4 átomos de anillo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (que incluye -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (que incluye =N(O)-) y en donde el anillo se une al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de heterociclos de 3 a 10 miembros incluyen, pero no se limitan a, aziridina, oxirano, tiirano, azirina, oxireno, tiireno, azetidina, oxetano, tietano, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, imidazol, imidazolina, pirazol, pirazolina, oxazol, oxazolina, isoxazol, isoxazolina, tiazol, tiazolina, isotiazol, isotiazolina, tiadiazol, tiadiazolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, sulfolano, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, imidazolidina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, piperidina, morfolina, tetrazol, triazol, triazolidina, tetrazolidina, diazepano, azepina y homopiperazina. Cada átomo de hidrógeno de un grupo heterocícilo de 3 a 10 miembros o heterocíclico de 3 a 10 miembros se puede reemplazar por un sustituyente como se define más adelante.

Como se usa en la presente, el término “heterobícicilo de 8 a 11 miembros” o “heterobíciclo de 8 a 11 miembros” significa una porción heterocíclica de dos anillos con 8 a 11 átomos de anillo, donde al menos un átomo de anillo es compartido por ambos anillos y que puede contener hasta el número máximo de enlaces dobles (anillo aromático o no aromático que está total, parcial o no saturado) en donde al menos un átomo de anillo hasta 6 átomos de anillo se reemplazan por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de azufre (incluido -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluido =N(O)-) y en donde el anillo se une al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de un heterobíciclo de 8 a 11 miembros son indol, indolina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, bencimidazol, bencimidazolina,

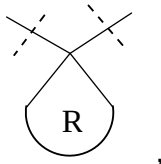
quinolina, quinazolina, dihidroquinazolina, quinolina, dihidroquinolina, tetrahydroquinolina, decahydroquinolina, isoquinolina, decahydroisoquinolina, tetrahydroisoquinolina, dihydroisoquinolina, benzazepina, purina y pteridina. El término heterobicyclo de 8 a 11 miembros también incluye estructuras espiro de dos anillos como 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano o heterociclos puenteados como 8-aza-biciclo[3.2.1]octano. Cada átomo de hidrógeno de un carbono heterobicyclilo de 8 a 11 miembros o heterobicyclo de 8 a 11 miembros se puede reemplazar por un sustituyente como se define más adelante.

De manera similar, el término “heteropolyciclilo de 8 a 30 miembros” o “heteropolyciclo de 8 a 30 miembros” significa una porción heterocíclica de más de dos anillos con 8 a 30 átomos de anillo, en ciertas modalidades de tres, cuatro o cinco anillos, donde dos anillos vecinos comparten al menos un átomo de anillo y que puede contener hasta el número máximo de enlaces dobles (anillo aromático o no aromático que es total, parcial o insaturado), en donde al menos un átomo de anillo de hasta 10 átomos de anillo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado del grupo de azufre (incluido -S(O)- y -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluido =N(O)-) y en donde el anillo se une al resto de una molécula mediante un átomo de carbono o nitrógeno.

Se entiende que la frase “el par R^x/R^y se une conjuntamente con el átomo al cual se unen para formar un cicloalquilo de C₃₋₁₀ o un heterociclilo de 3 a 10 miembros” en relación con una porción de la estructura

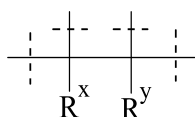


significa que R^x y R^y forman la siguiente estructura:

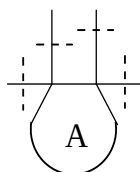


en donde R es cicloalquilo de C₃₋₁₀ o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

También se entiende que la frase “el par R^x/R^y se une conjuntamente con los átomos a los cuales se unen para formar un anillo A” en relación con una porción de la estructura



significa que R^x y R^y forman la siguiente estructura:



5 Como se usa en la presente, “halógeno” significa fluoro, cloro, bromo o yodo. En ciertas modalidades, halógeno es fluoro o cloro.

En general, el término “comprender” o “que comprende” también abarca “consiste en” o “que consiste en”.

En ciertas modalidades, el compuesto es de la fórmula (Ia). En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 1. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 2. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 3. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 4. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 5. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 6. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 7. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 8. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 9. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 10. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 11. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 12. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 13. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 14. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 15. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 16. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 17. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 18. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 19. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 20. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 21. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 22. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 23. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 24. En ciertas modalidades, x de la fórmula (Ia) es 25.

En ciertas modalidades, el compuesto es de la fórmula (Ia) con $x = 1$.

En ciertas modalidades, el compuesto es de la fórmula (Ib). En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 1. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 2. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 3. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 4. En

ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 5. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 6. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 7. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 8. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 9. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 10. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 11. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 12. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 13. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 14. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 15. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 16. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 17. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 18. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 19. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 20. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 21. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 22. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 23. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 24. En ciertas modalidades, y de la fórmula (Ib) es 25.

En ciertas modalidades, el compuesto es de la fórmula (Ib) con $y = 2$.

En ciertas modalidades -D- es una porción de fármaco seleccionada del grupo que consiste en porciones de fármaco de molécula pequeña, porciones de fármaco de molécula de tamaño mediano, porciones de fármaco de oligonucleótido, porciones de fármaco de ácido nucleico peptídico, porciones de fármaco de péptido y porciones de fármaco de proteína.

En ciertas modalidades, -D- es una porción de fármaco peptídico. En ciertas modalidades, -D- es una porción de fármaco de molécula pequeña. En ciertas modalidades, -D- es una porción de fármaco de tamaño medio. En ciertas modalidades, -D- es una porción de fármaco de oligonucleótido. En ciertas modalidades, -D- es una porción de fármaco de ácido nucleico peptídico. En ciertas modalidades, -D- es una porción de fármaco de proteína.

En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es una porción agonista de receptor de GLP-1. Por consiguiente, el conjugado de la presente invención puede ser un conjugado de agonista del receptor de GLP-1.

En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un monoagonista del receptor de GLP-1, es decir, solo activa el receptor de GLP-1.

En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista del receptor de GLP-1 y un agonista de un receptor adicional, es decir, -D- o -D-AB² es un agonista doble de receptor de GLP-1. Este receptor adicional se puede seleccionar del grupo que consiste en el receptor de GIP, el receptor de GCG, un receptor de amilina, un receptor de PYY y el receptor de GLP-2.

En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista del receptor de GLP-1 y del receptor de GIP. En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista del receptor de GLP-1 y del receptor de GCG. En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista del receptor de GLP-1 y de un receptor de amilina. En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista del receptor de GLP-1 y de un receptor de PYY. En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista del receptor de GLP-1 y del receptor de GIP-2.

En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista del receptor de GLP-1 y el factor de crecimiento/diferenciación 15 (GDF15). En ciertas modalidades, -D- o -D- AB² es un agonista del receptor de GLP-1 y el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21).

En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista del receptor de GLP-1 y un agonista de dos receptores adicionales, es decir, -D- o -D-AB² es un agonista triple de receptor de GLP-1. En ciertas modalidades, estos receptores adicionales se seleccionan del grupo que consiste en el receptor de GIP (GIPR), el receptor de GCG (GCGR), un receptor de amilina, un receptor de PYY (PYYR) y el receptor de GLP-2 (GLP2R).

En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista triple de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1, el receptor de GIP y el receptor de GCG. En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista triple de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1, el receptor de GIP y un receptor de amilina. En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista triple de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1, el receptor de GIP y el receptor de PYY. En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista triple de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1, el receptor de GIP y el receptor de GLP-2. En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista triple de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1, el receptor de GCG y un receptor de amilina. En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista triple de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1, el receptor de GCG y un receptor de PYY. En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista triple de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1, el receptor de GCG y el receptor de GLP-2. En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista triple de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1, el receptor de amilina y un receptor de PYY. En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista triple de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1, el receptor de amilina y el receptor de GLP-2. En ciertas modalidades, -D- o -D-AB² es un agonista triple de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1, un receptor de PYY y el receptor de GLP-2.

En ciertas modalidades, -D- es un GLP-1 humano de SEQ ID NO: 1:

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG.

En ciertas modalidades, -D- es un análogo de GLP-1 humano de SEQ ID NO: 1, cuya secuencia peptídica puede comprender uno o más cambios de aminoácidos en comparación con SEQ ID NO: 1. Estos cambios de aminoácidos pueden ser la adición de uno o más
5 residuos de aminoácidos, la delección de uno o más residuos de aminoácidos, la sustitución de uno o más residuos de aminoácidos o puede ser cualquier combinación de los mismos. Este cambio de aminoácido puede estar en el extremo N-terminal, extremo C-terminal y/o en un sitio interno del GLP-1 de SEQ ID NO: 1. En ciertas modalidades, el análogo de GLP-1 humano tiene un máximo de 3 cambios de aminoácidos en comparación con SEQ ID NO: 1,
10 es decir, se adiciona un máximo de tres aminoácidos a, se elimina de o se sustituye en comparación con la secuencia de SEQ ID NO: 1.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG (SEQ ID NO: 2),

en donde X₁ es ácido 2-aminoisobutírico (Aib).

15 En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG (SEQ ID NO: 3),

donde X₁ es Aib y la glicina C-terminal, es decir, la glicina en la posición 31, se amida como una amida primaria C-terminal.

En ciertas modalidades, -D- es exenatida. Exenatida tiene la secuencia

20 HEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNNGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 4).

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNNGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 5),

donde la serina C-terminal, es decir, la serina en la posición 39, se amida como una amida primaria C-terminal.

25 En ciertas modalidades, -D- es lixisenatida. Lixisenatida tiene la secuencia

HEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNNGPSSGAPPSKKKKKK (SEQ ID NO: 6),

donde la lisina C-terminal, es decir, la lisina en la posición 44, se amida como una amida primaria C-terminal.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSKKKKKK (SEQ ID NO: 7).

5 En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁EGTFTSDLSKQX₂EEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPC (SEQ ID NO: 8),

en donde X₁ es D-alanina y X₂ es norleucina (Nle).

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

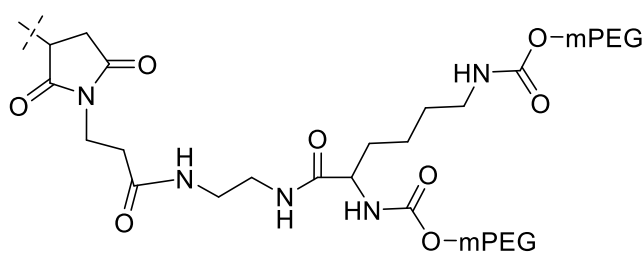
HX₁EGTFTSDLSKQX₂EEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPC (SEQ ID NO: 9),

10 en donde X₁ es D-alanina, X₂ es Nle y la cisteína C-terminal, es decir, la cisteína en la posición 39, se amida como una amida primaria C-terminal.

En ciertas modalidades, -D- es PEG-loxenatida. PEG-loxenatida tiene la secuencia

HX₁EGTFTSDLSKQX₂EEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPC (SEQ ID NO: 10),

15 en donde X₁ es D-alanina; X₂ es Nle; la cisteína en la posición 39 se modifica químicamente a través de la conjugación con el grupo tiol de la cadena lateral de cisteína con



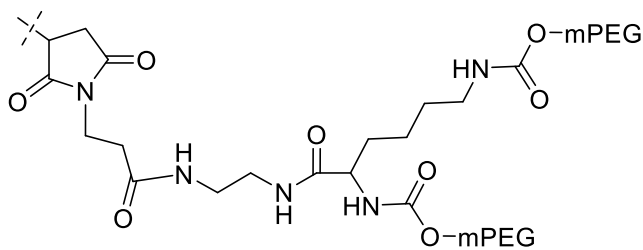
en donde

20 la línea discontinua indica la unión al grupo tiol de la cadena lateral de cisteína de la cisteína en la posición 39, y cada mPEG es metoxipoli(etilenglicol) con un peso molecular de aproximadamente 20 kDa.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁EGTFTSDLKQX₂EEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPC (SEQ ID NO: 11),

en donde X₁ es D-alanina; X₂ es Nle; la cisteína en la posición 39 se modifica químicamente a través de la conjugación con el grupo tiol de la cadena lateral de cisteína con



5 en donde

la línea discontinua indica la unión al grupo tiol de la cadena lateral de cisteína de la cisteína en la posición 39, cada mPEG es metoxipoli(etilenglicol) con un peso molecular de aproximadamente 20 kDa, y la cisteína C-terminal, es decir, la cisteína en la posición 39, se amida como una amida primaria C-terminal.

10 En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG (SEQ ID NO: 12).

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG (SEQ ID NO: 13),

15 y la glicina C-terminal, es decir, la glicina en la posición 31, se amida como una amida primaria C-terminal.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HVEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIKWLVRGRG (SEQ ID NO: 14).

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HVEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIKWLVRGRG (SEQ ID NO: 15),

20 y la glicina C-terminal, es decir, la glicina en la posición 31, se amida como una amida primaria C-terminal.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG (SEQ ID NO: 16).

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG (SEQ ID NO: 17),

- 5 y la glicina C-terminal, es decir, la glicina en la posición 31, se amida como una amida primaria C-terminal.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGL (SEQ ID NO: 18),

en donde X₁ es Aib.

- 10 En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGL (SEQ ID NO: 19),

en donde X₁ es Aib y la leucina C-terminal, es decir, la leucina en la posición 32, se amida como una amida primaria C-terminal.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

- 15 YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 20),

en donde X₁ es Aib, X₂ es Aib y la serina C-terminal, es decir, la serina en la posición 39, se amida como una amida primaria C-terminal.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 21),

- 20 en donde X₁ es Aib y X₂ es Aib.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HSQGTFTSDKSEYLDSEARDFVAWLEAGG (SEQ ID NO: 22).

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HSQGTFTSDKSEYLDSEARDFVAWLEAGG (SEQ ID NO: 23),

en donde la glicina C-terminal, es decir, la glicina en la posición 30, se amida como una amida primaria C-terminal.
En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

5 HX₁QGTFTSDYSKYLDERAAKDFIKWLESA (SEQ ID NO: 24),

en donde X₁ es ácido 1-amino-ciclobutanocarboxílico (Ac4c); y la alanina C-terminal, es decir, la alanina en la posición 29, se amida como una amida primaria C-terminal.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁QGTFTSDYSKYLDERAAKDFIKWLESA (SEQ ID NO: 25),

10 en donde X₁ es ácido 1-amino-ciclobutanocarboxílico (Ac4c).

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁QGTFTSDYSKYLDEKAAKEFIQWLLQT (SEQ ID NO: 26),

en donde X₁ es Aib y el ácido glutámico en la posición 16 y la lisina en la posición 20 se conectan mediante un puente de lactama.

15 En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁QGTFTSDYSKYLDEKAAKEFIQWLLQT (SEQ ID NO: 27),

en donde X₁ es Aib, el ácido glutámico en la posición 16 y la lisina en la posición 20 se conectan mediante un puente de lactama y la treonina C-terminal, es decir, la treonina en la posición 29, se amida como una amida primaria C-terminal.

20 En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁QGTFTSDYSKYLDEKKAKEFVEWLLEGGPSSG (SEQ ID NO: 28),

en donde X₁ es Aib y la glicina C-terminal, es decir, la glicina en la posición 34, se amida como una amida primaria C-terminal.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁QGTFTSDYSKYLDEKKAKEFVEWLLEGGPSSG (SEQ ID NO: 29),

en donde X₁ es Aib.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁EGSFTSELATILDKQAARDFIAWLIQHKITD (SEQ ID NO: 30),

5 en donde X₁ es Aib.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁EGSFTSELATILDKQAARDFIAWLIQHKITD (SEQ ID NO: 31),

en donde X₁ es Aib y el ácido aspártico C-terminal, es decir, el ácido aspártico en la posición 33, se amida como una amida primaria C-terminal.

10 En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

YX₁QGTFTSDYSIX₂LDKKAQX₃AFIEYLLEGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 32),

en donde X₁ es Aib, X₂ es α -metil-leucina (α MeL), X₃ es Aib; y la serina C-terminal, es decir, la serina en la posición 39, se amida como una amida primaria C-terminal.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

15 YX₁QGTFTSDYSIX₂LDKKAQX₃AFIEYLLEGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 33),

en donde X₁ es Aib, X₂ es α -metil-leucina (α MeL) y X₃ es Aib.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁EGTFTSDVSSYLEEEAAKEFIAWLVRGGPSSGAPPPSK (SEQ ID NO: 54),

en donde X₁ es Aib.

20 En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVRGGG (SEQ ID NO: 55),

en donde X₁ es Aib.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

HX₁EGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVRGGGGAQPGAQPGAQPGAQPGAQPGAQPGAQPGAQPGAQPGQKP (SEQ ID NO: 56),

en donde X₁ es Aib.

En ciertas modalidades, -D- tiene la secuencia

5 YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 57),

en donde X₁ y X₂ son ambos Aib.

En ciertas modalidades, -D- es un fármaco seleccionado del grupo que consiste en insulinas; amilina y amilina/calcitonina; PYY; GIP; MSH; aglutinantes de C5a; GDF15; PCSK9 I; estimulantes inmunes; urocortina2; MIC-1; antagonistas de IL-1R; leptina; gastrina; glucagón; exendina-4; GLP-1; GLP-2; y GIP.

En ciertas modalidades, -D- es una porción de fármaco seleccionada del grupo que consiste en insulina; análogos de insulina; amilina; agonistas duales de amilina/calcitonina; PYY; GIP; MSH; inhibidores o moduladores de C5; GDF15; inhibidores de PCSK9; estimulantes inmunitarios; urocortina II; MIC-1; antagonistas de IL-1R; leptina; gastrina; glucagón; oxintomodulina; neuroquinina A; agonistas del receptor 2 de taquiquinina/neuroquinina (NK2R); agonistas de receptor de neuroquinina (NKR) y GLP-2.

En ciertas modalidades, -D- es una insulina, tal como insulina detemir, insulina degludec o insulina. En ciertas modalidades, -D- es amilina o amilina/calcitonina, tal como, por ejemplo, cagrilintida. En ciertas modalidades, -D- es PYY, tal como NNC0165-1875. En ciertas modalidades, -D- es GIP. En ciertas modalidades, -D- es MSH. En ciertas modalidades, -D- es un aglutinante de C5a, tal como zilucoplano. En ciertas modalidades, -D- es GDF15, tal como NN LA-GDF15. En ciertas modalidades, -D- es PCSK9 i. En ciertas modalidades, -D- es un inmunoestimulante, tal como romurtida o mifamurtida. En ciertas modalidades, -D- es muramil dipéptido. En ciertas modalidades, -D- es urocortina2. En ciertas modalidades, -D- es MIC-1. En ciertas modalidades, -D- es un antagonista de IL-1R. En ciertas modalidades, -D- es leptina. En ciertas modalidades, -D- es gastrina.

En ciertas modalidades, -D- se selecciona de la lista que consiste en hormonas de crecimiento, tal como hormona de crecimiento humana; FGF21; EGF(a); y factores de coagulación.

30 En ciertas modalidades, -D- es una hormona del crecimiento, tal como una hormona

del crecimiento humana, tal como somapacitán. En ciertas modalidades, -D- es FGF21, tal como NNC0194 0499. En ciertas modalidades, -D- es EGF(a). En ciertas modalidades, -D- es un factor de coagulación.

5 En ciertas modalidades, -D- se selecciona de fármacos de molécula pequeña citotóxicos; fármacos de molécula pequeña de quimioterapia; y fármacos de molécula pequeña de activación inmunitaria.

10 En ciertas modalidades, -D- es un fármaco de molécula pequeña citotóxico. En ciertas modalidades, -D- es un fármaco de molécula pequeña de quimioterapia. En ciertas modalidades, -D- es un fármaco de molécula pequeña de activación inmunitaria, tal como telratolimod.

En ciertas modalidades, -D- es paclitaxel. En ciertas modalidades, -D- es doxorubicina. En ciertas modalidades, -D- es 5-FU.

En ciertas modalidades, -D- es una porción de PTH.

15 Una porción -AB¹ se conjuga con -D- mediante -L²-L¹-, en donde -L²- se conjuga con -AB¹ y -L¹- se conjuga con -D-. Tras la escisión del enlace entre -L¹- y -D-, la porción -AB¹ permanece conjugada a -L²-. Una porción -AB² se conjuga directamente con -D-, tal como a través de un enlace estable. Esto significa que tras la escisión del enlace entre -L¹- y -D- se libera un conjugado H-D-AB², en donde H- es hidrógeno. Por consiguiente, la porción "H-D-AB²" también se refiere como el fármaco libre correspondiente de una porción -D-AB².

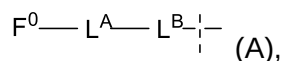
20 Una porción -AB¹ y -AB² se une a albúmina, tal como albúmina humana, bajo condiciones fisiológicas (amortiguador acuoso pH 7,4, 37,4 °C).

En ciertas modalidades, -AB¹ y -AB² tienen una estructura diferente. En ciertas modalidades, -AB¹ y -AB² tienen la misma estructura.

25 Cada -AB¹ y -AB² puede ser independientemente una porción de unión a albúmina basada en ácido graso o una porción de unión a albúmina peptídica.

30 En ciertas modalidades, -AB¹ y -AB² son independientemente una porción de unión a albúmina basada en ácido graso. En ciertas modalidades, tanto -AB¹ como -AB² son una porción de unión a albúmina basada en ácido graso y tienen la misma estructura. En ciertas modalidades, -AB¹ y -AB² son ambos una porción de unión a albúmina basada en ácido graso, pero tienen una estructura diferente.

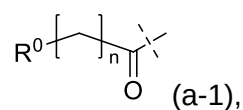
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² son independientemente de la fórmula (A):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente;

5 -F⁰ es de la fórmula (a-1)

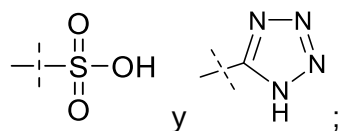


en donde

la línea discontinua indica la unión a -L^A-;

-R⁰ se selecciona del grupo que consiste en -Cr¹R^{1a}R^{1b}, -COOR¹,

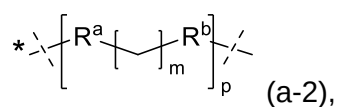
10



-R¹, -R^{1a} y -R^{1b} se seleccionan del grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo e isopropilo;

n es un número entero que varía de y que incluye 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22;

15 -L^A- está ausente o es de la fórmula (a-2)



en donde

la línea discontinua sin marcar indica la unión a -L^B-;

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a -F⁰;

-R^a- se selecciona del grupo que consiste en y ,

en donde

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a -F⁰;

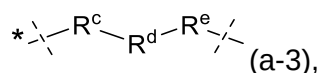
la línea discontinua sin marcar indica la unión al resto de -L^A;

5 -R^b- es ;

m es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10

p es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

10 -L^B- está ausente o es de la fórmula (a-3)



en donde

la línea discontinua sin marcar indica la unión a -L²- o -D-;

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a -L^A;

15 -R^c- es ;

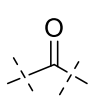
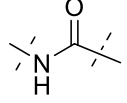
-R^d- se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀, donde alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀ se pueden sustituir con uno o más -R¹, que pueden ser iguales o diferentes, y donde alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ o alquinilo de C₂₋₅₀ se pueden interrumpir por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R²)-, -S(O)₂N(R²)-, -S(O)N(R²)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R²)S(O)₂N(R^{2a})-, -S-, -N(R²)-, -OC(OR²)(R^{2a})-, -N(R²)C(O)N(R^{2a})- y -OC(O)N(R²)-;

20

cada -T- se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterociclico de 3 a 10 miembros, heterobiciclico de 8 a 11 miembros, carbopoliciclico de 8 a 30 miembros y heteropoliciclico de 8 a 30 miembros; en donde cada -T- se puede sustituir independientemente con uno o más -R¹,
5 que pueden ser iguales o diferentes;

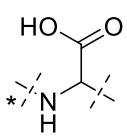
cada -R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, oxo (=O), -COOR³, -OR³, -C(O)R³, -C(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂N(R³R^{3a}), -S(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂R³, -S(O)R³,
-N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b}), -SR³, -N(R³R^{3a}), -NO₂,
-OC(O)R³, -N(R³)C(O)R^{3a}, -N(R³)S(O)₂R^{3a}, -N(R³)S(O)R^{3a},
10 -N(R³)C(O)OR^{3a}, -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b}), -OC(O)N(R³R^{3a}) y alquilo de C₁₋₆; en donde el alquilo de C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

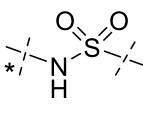
cada -R², -R^{2a}, -R³, -R^{3a} y -R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H y alquilo de C₁₋₆, en donde el alquilo de C₁₋₆ se puede sustituir con uno o más halógenos, que pueden ser iguales o diferentes; y

15 -R^e- se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-,  y .

Si -R^b- es  y -L^B- no está ausente, entonces -R^c- es  y si -R^b- es 
y -L^B- no está ausente, entonces -R^c- es .

En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-2), es decir, no está ausente. En ciertas modalidades, -L^A- está ausente.

20 En ciertas modalidades, -R^a- es , en donde la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a -F⁰ y la línea discontinua sin marcar indica la unión al resto de -L^A-.

En ciertas modalidades, -R^a- es , en donde la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a -F⁰ y la línea discontinua sin marcar indica la unión al resto

de $-L^A-$.

En ciertas modalidades, $-R^b-$ es . En ciertas modalidades, $-R^b-$ es .

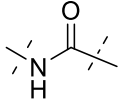
En ciertas modalidades, m de la fórmula (a-2) es 1. En ciertas modalidades, m de la fórmula (a-2) es 2. En ciertas modalidades, m de la fórmula (a-2) es 3. En ciertas modalidades, m de la fórmula (a-2) es 4. En ciertas modalidades, m de la fórmula (a-2) es 5. En ciertas modalidades, m de la fórmula (a-2) es 6. En ciertas modalidades, m de la fórmula (a-2) es 7. En ciertas modalidades, m de la fórmula (a-2) es 8. En ciertas modalidades, m de la fórmula (a-2) es 9. En ciertas modalidades, m de la fórmula (a-2) es 10.

En ciertas modalidades, p de la fórmula (a-2) es 1. En ciertas modalidades, p de la fórmula (a-2) es 2. En ciertas modalidades, p de la fórmula (a-2) es 3. En ciertas modalidades, p de la fórmula (a-2) es 4. En ciertas modalidades, p de la fórmula (a-2) es 5. En ciertas modalidades, p de la fórmula (a-2) es 6. En ciertas modalidades, p de la fórmula (a-2) es 7. En ciertas modalidades, p de la fórmula (a-2) es 8. En ciertas modalidades, p de la fórmula (a-2) es 9. En ciertas modalidades, p de la fórmula (a-2) es 10.

En ciertas modalidades, $-L^B-$ es de la fórmula (a-3). En ciertas modalidades, $-L^B-$ está ausente. Si $-L^B-$ está ausente, la línea discontinua sin marcar en la fórmula (a-2) indica la unión a $-L^2-$ o $-D-$, respectivamente.

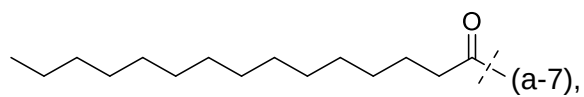
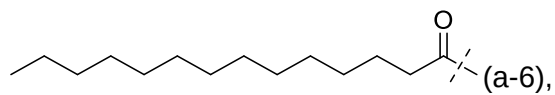
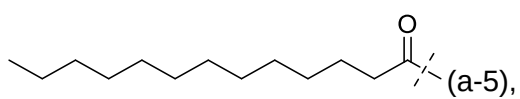
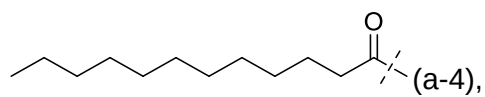
En ciertas modalidades, $-R^c-$ es . En ciertas modalidades, $-R^c-$ es .

En ciertas modalidades, $-R^e-$ es $-CH_2-$. En ciertas modalidades, $-R^e-$ es . En

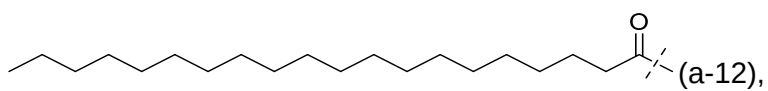
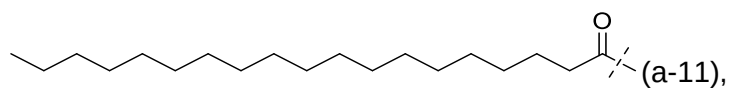
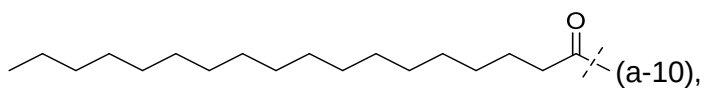
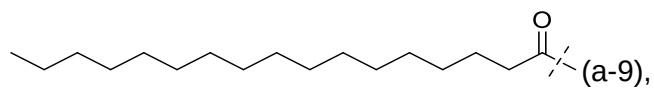
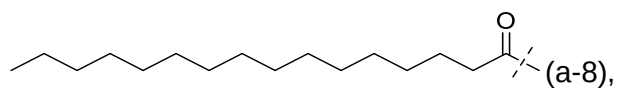
En ciertas modalidades, $-R^e-$ es .

En ciertas modalidades, ambos $-L^A-$ y $-L^B-$ están ausentes. Si ambos $-L^A-$ y $-L^B-$ están ausentes, la línea discontinua en la fórmula (a-1) indica la unión a $-L^2-$ o $-D-$, respectivamente.

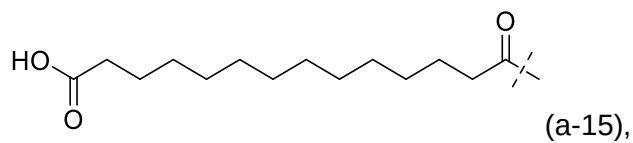
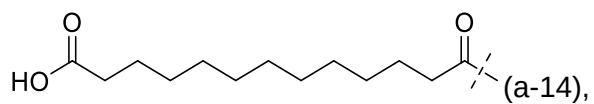
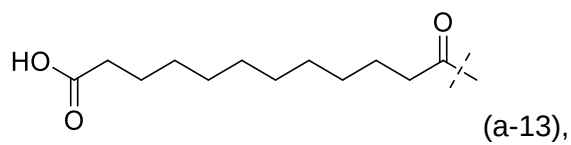
En ciertas modalidades, $-F^0$ se selecciona del grupo que consiste en

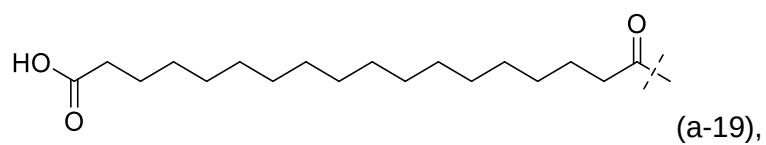
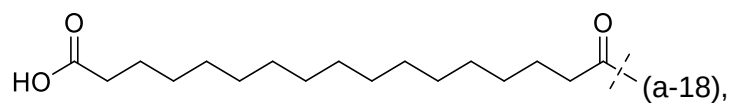
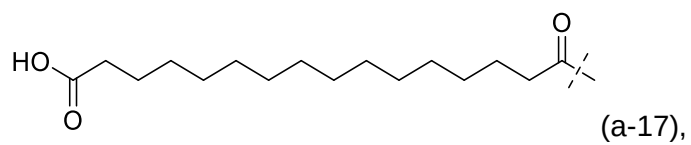
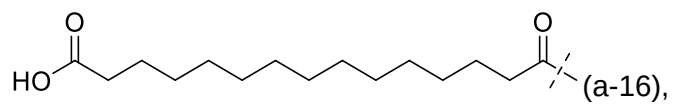


5

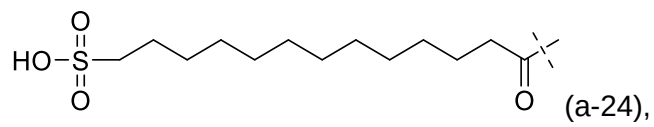
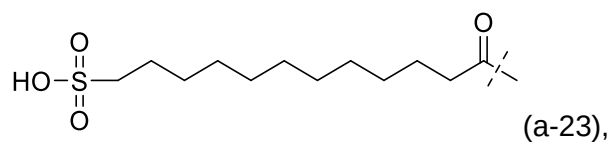
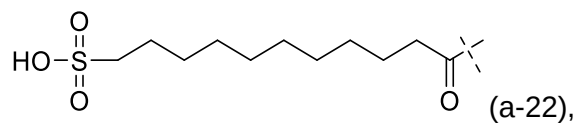
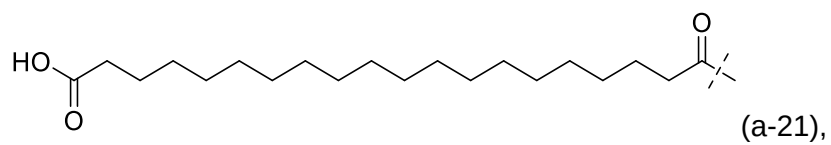
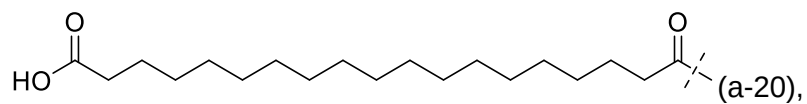


10

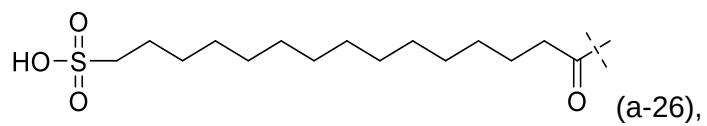
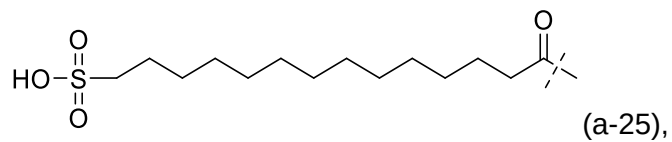


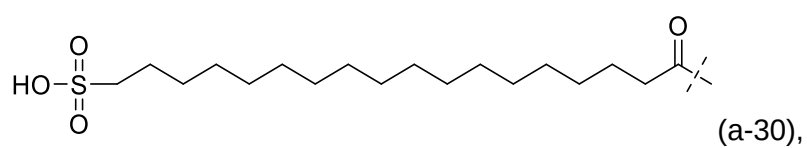
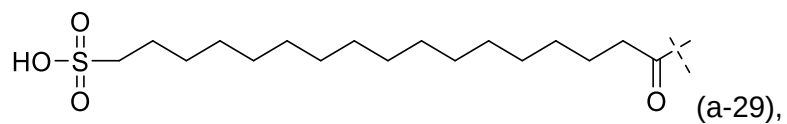
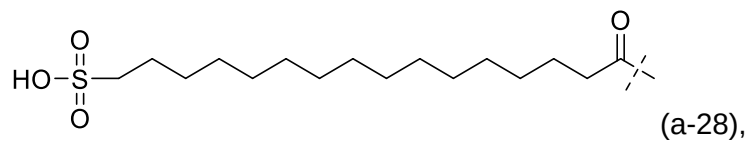
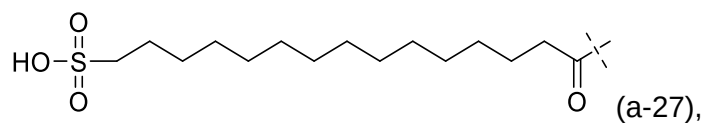


5

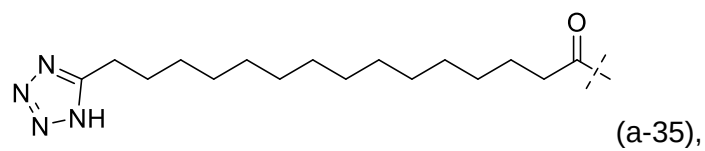
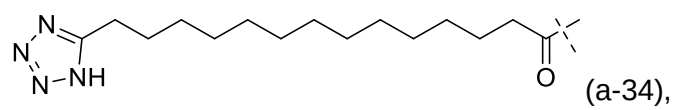
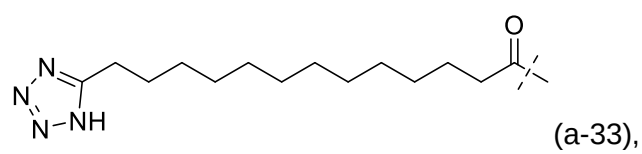
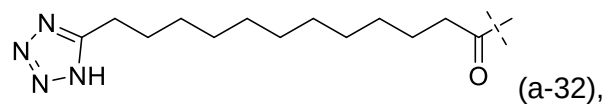
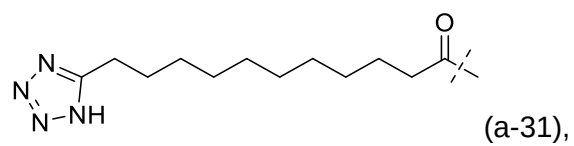


10

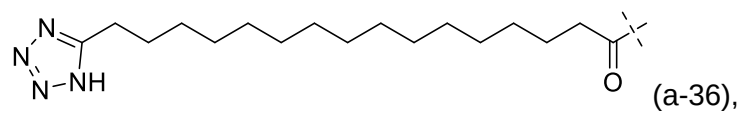


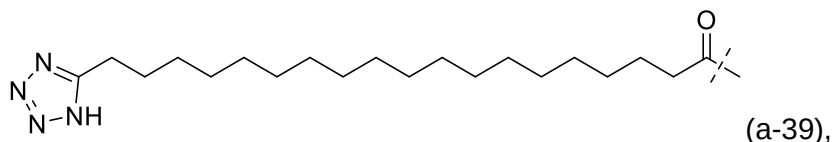
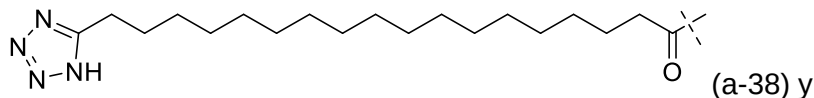
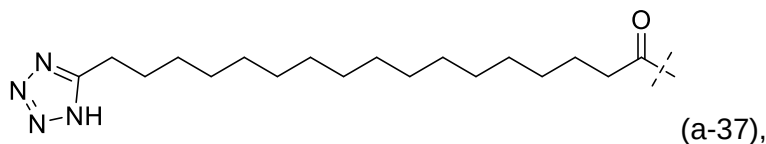


5



10





donde las líneas discontinuas indican la unión a -L^A-.

- 5 Si -L^A- está ausente, la línea discontinua en las fórmulas (a-4) a (a-39) indica la unión a -L^B-. Si ambos -L^A- y -L^B- están ausentes, la línea discontinua en las fórmulas (a-4) a (a-39) indica unión a -D-.

- En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-4). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-5). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-6). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-7). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-8). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-9). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-10). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-11). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-12). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-13). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-14). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-15). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-16). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-17). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-18). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-19). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-20). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-21). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-22). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-23). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-24). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-25). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-26). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-27). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-28). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-29). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-30). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-31). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-32). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-33). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-34). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-35). En ciertas modalidades, -F⁰ es de la fórmula (a-36). En ciertas

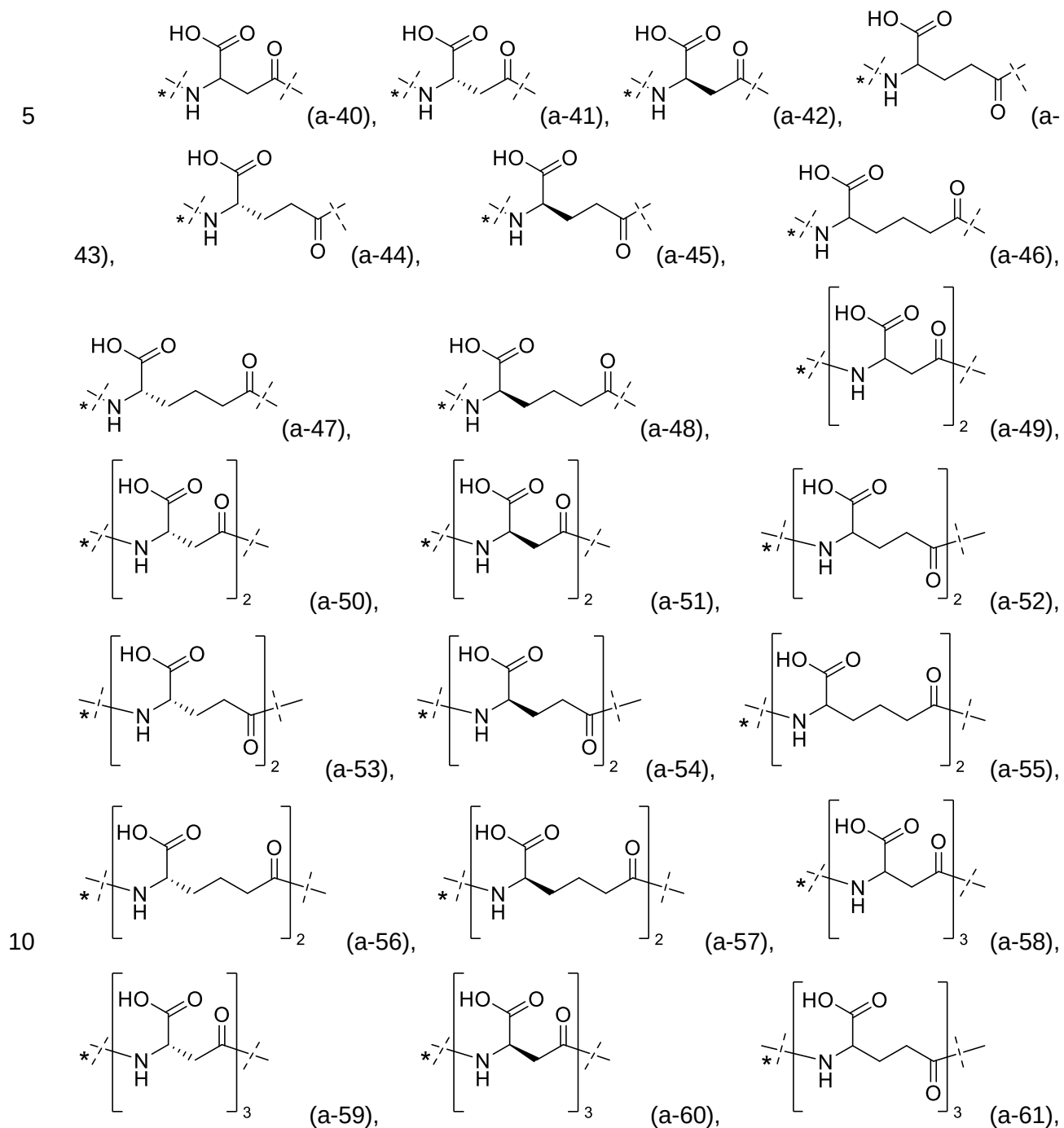
modalidades, $-F^0$ es de la fórmula (a-37). En ciertas modalidades, $-F^0$ es de la fórmula (a-38). En ciertas modalidades, $-F^0$ es de la fórmula (a-39).

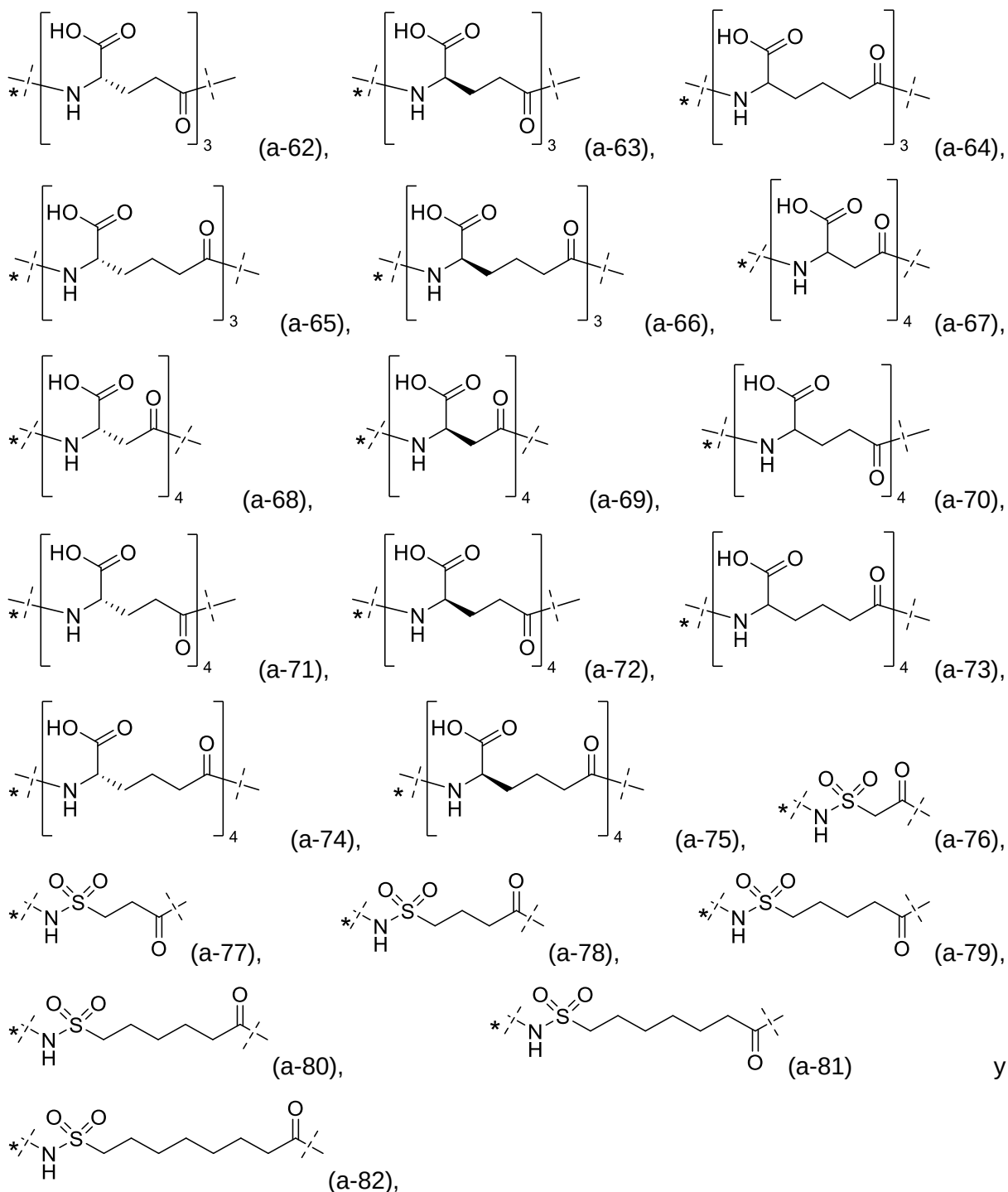
En ciertas modalidades, $-F^0$ es de la fórmula (a-4) y ambos $-L^A$ - y $-L^B$ - están ausentes. En ciertas modalidades, $-F^0$ es de la fórmula (a-5) y ambos $-L^A$ - y $-L^B$ - están ausentes. En

[illegible]

modalidades, $-F^0$ es de la fórmula (a-37) y ambos $-L^A$ y $-L^B$ están ausentes. En ciertas modalidades, $-F^0$ es de la fórmula (a-38) y ambos $-L^A$ y $-L^B$ están ausentes. En ciertas modalidades, $-F^0$ es de la fórmula (a-39) y ambos $-L^A$ y $-L^B$ están ausentes.

En ciertas modalidades, $-L^A$ se selecciona del grupo que consiste en





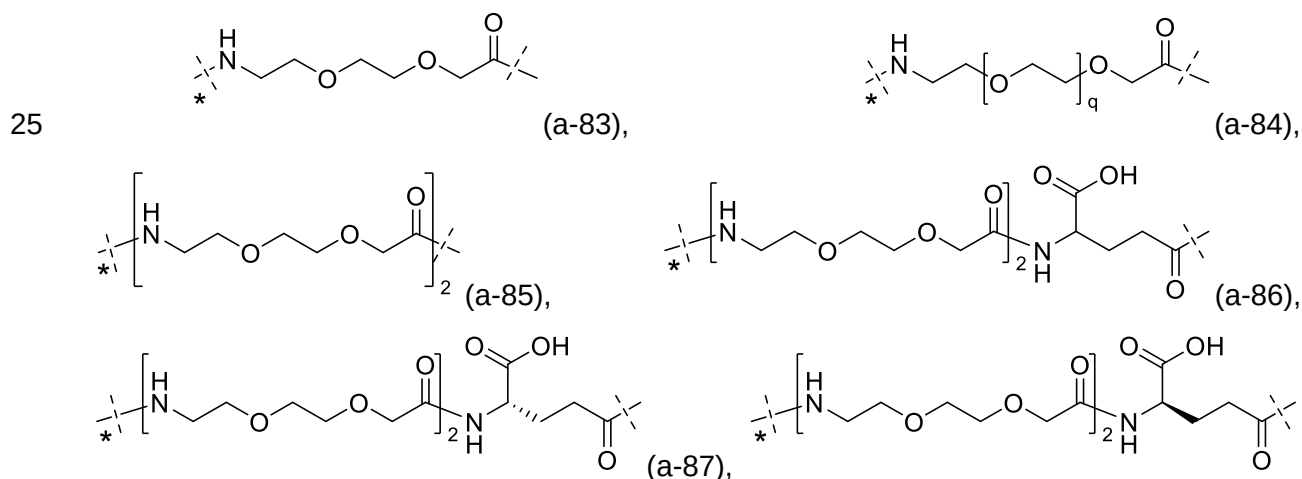
y

10 en donde una línea discontinua marcada con un asterisco indica la unión a -F⁰- y una línea discontinua sin marcar indica la unión a -L^B-. Si -L^B- está ausente, un trazo discontinuo sin marcar indica la unión a -D-.

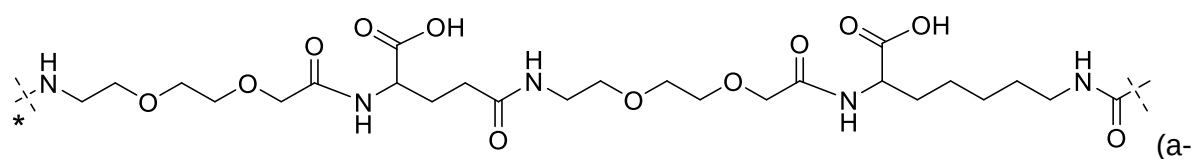
En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-40). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-41). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-42). En ciertas

modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-43). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-44). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-45). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-46). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-47). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-48). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-49). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-50). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-51). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-52). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-53). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-54). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-55). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-56). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-57). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-58). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-59). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-60). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-61). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-62). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-63). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-64). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-65). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-66). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-67). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-68). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-69). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-70). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-71). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-72). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-73). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-74). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-75). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-76). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-77). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-78). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-79). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-80). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-81). En ciertas modalidades, -L^A- es de la fórmula (a-82).

En ciertas modalidades, -L^B- se selecciona del grupo que consiste en

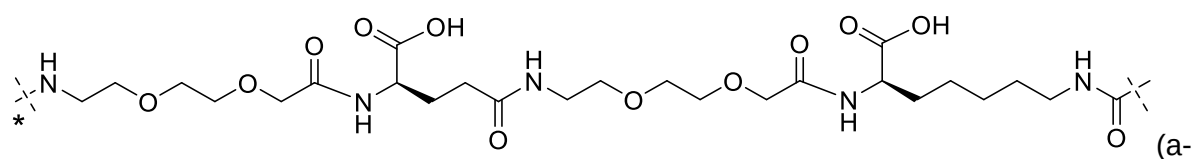


(a-88),

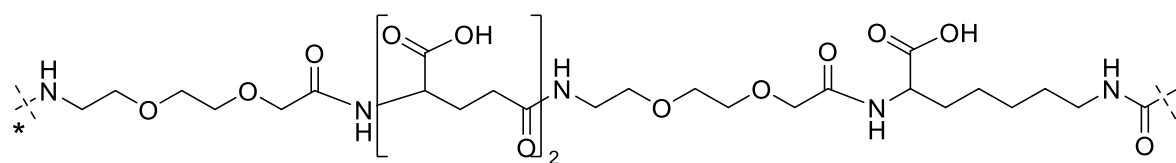


89),

(a-90),

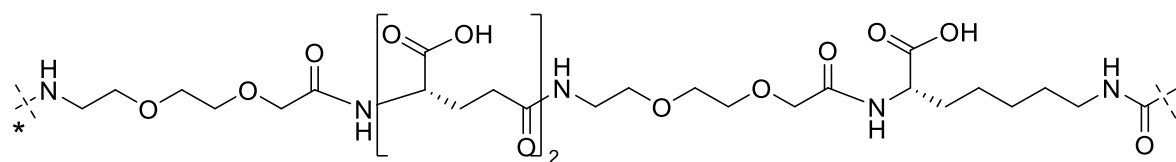


91),



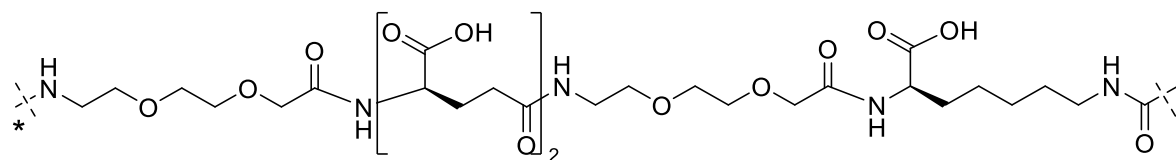
10

(a-92),



(a-93)

y



(a-94),

15

en donde

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a -L^A-;

la línea discontinua sin marcar indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente; y

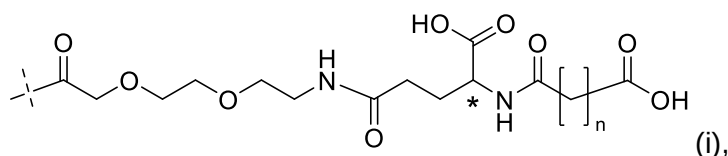
q es un número entero que varía de y que incluye 2 a 50.

Si -L^A- está ausente, la línea discontinua marcada con el asterisco en las fórmulas (a-83) a (a-94) indica la unión a -F⁰.

En ciertas modalidades, q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de y que incluye 3 a 45. En ciertas modalidades, q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de y que incluye 4 a 40. En ciertas modalidades, q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de y que incluye 5 a 35. En ciertas modalidades, q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de y que incluye 6 a 30. En ciertas modalidades, q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de y que incluye 7 a 25. En ciertas modalidades, q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de y que incluye 10 a 20. En ciertas modalidades, q de la fórmula (a-84) es 23.

En ciertas modalidades, -L^B- es de la fórmula (a-83). En ciertas modalidades, -L^B- es de la fórmula (a-84). En ciertas modalidades, -L^B- es de la fórmula (a-84) con q = 23. En ciertas modalidades, -L^B- es de la fórmula (a-85). En ciertas modalidades, -L^B- es de la fórmula (a-86). En ciertas modalidades, -L^B- es de la fórmula (a-87). En ciertas modalidades, -L^B- es de la fórmula (a-88). En ciertas modalidades, -L^B- es de la fórmula (a-89). En ciertas modalidades, -L^B- es de la fórmula (a-90). En ciertas modalidades, -L^B- es de la fórmula (a-91). En ciertas modalidades, -L^B- es de la fórmula (a-92). En ciertas modalidades, -L^B- es de la fórmula (a-93). En ciertas modalidades, -L^B- es de la fórmula (a-94).

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (i)

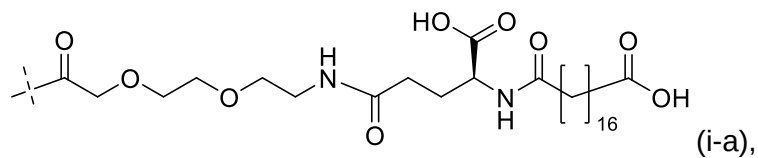


en donde la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente;

n es un número entero que varía de y que incluye 14 a 22; y

el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S o R.

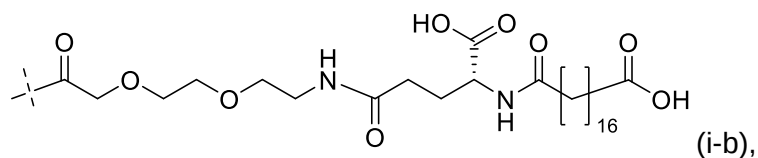
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (i) y n es 14. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (i) y n es 15. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (i) y n es 16. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (i) y



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

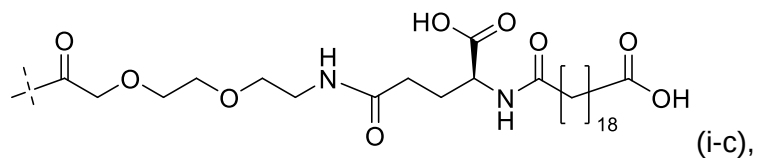
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (i-b):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

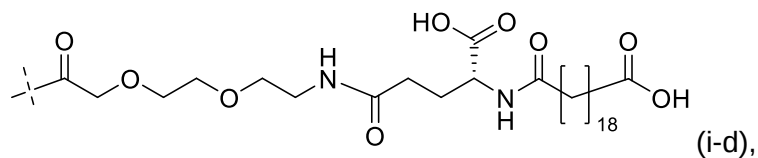
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (i-c):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

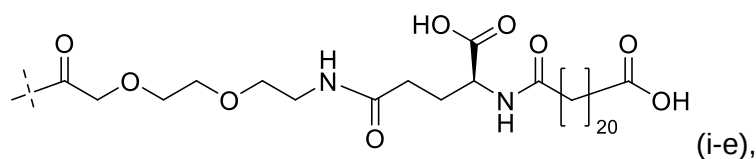
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (i-d):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

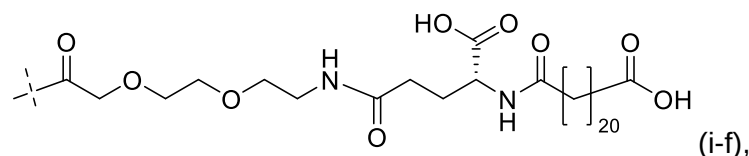
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (i-e):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

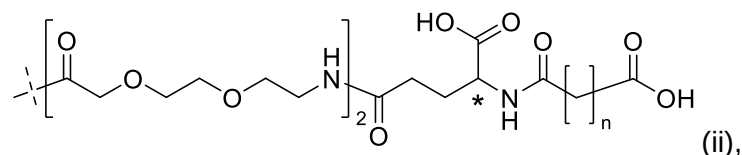
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (i-f):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii)



en donde la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente;

n es un número entero que varía de 14 a 22; y

el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S o R.

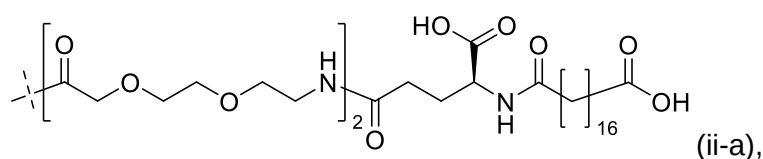
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 14. En ciertas modalidades, - y/o o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 15. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 16. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 17. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 18. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 19. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 20. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 21. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 22.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 14 y el estereocentro

marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 15 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 16 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 17 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 18 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 19 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 20 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 21 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 22 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 14 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 15 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 16 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 17 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 18 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 19 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 20 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 21 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii) y n es 22 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S.

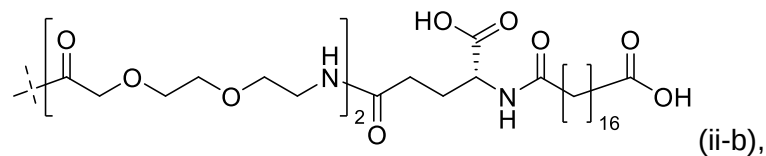
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii-a):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

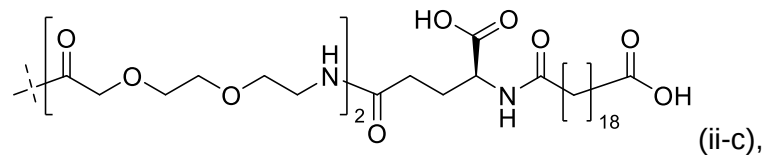
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii-b):



en donde

5 la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

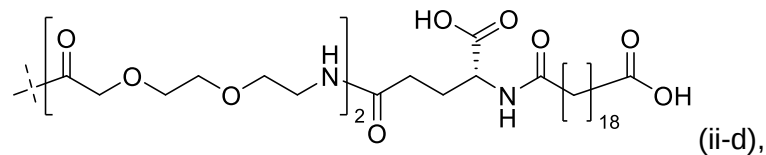
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii-c):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

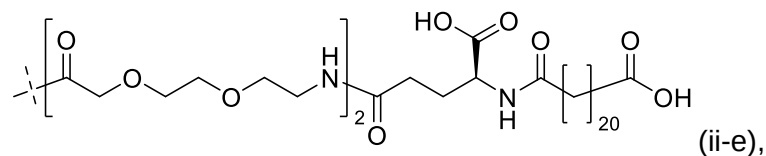
10 En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii-d):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii-e):

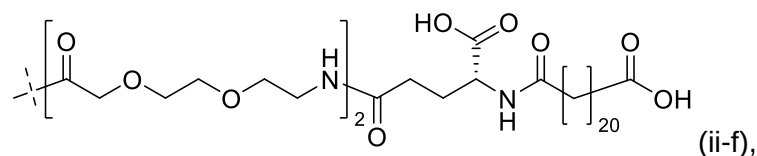


15

en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

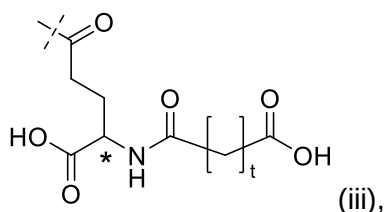
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ii-f):



en donde

5 la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii)



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente;

10 t es un número entero que varía de y que incluye 14 a 22; y

el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S o R.

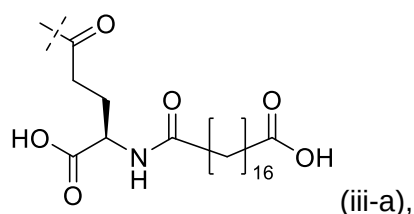
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 14. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 15. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 16. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 17. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 18. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 19. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 20. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 21. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 22.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 14 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 15 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 16 y el estereocentro

5 marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 17 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 18 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 19 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 20 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 21 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 22 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R.

15 En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 14 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 15 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 16 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 17 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 18 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 19 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 20 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 21 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii) y t es 22 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S.

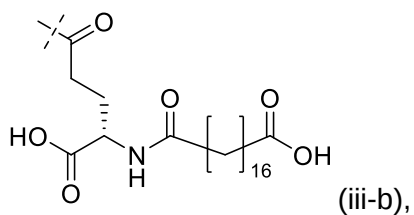
25 En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii-a)



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii-b)

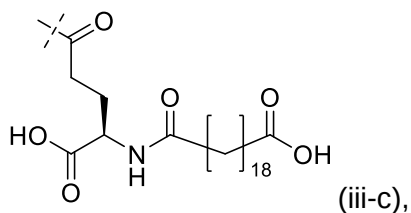


en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente;

5

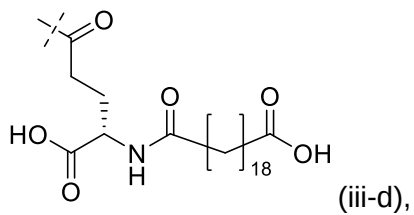
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii-c)



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii-d)

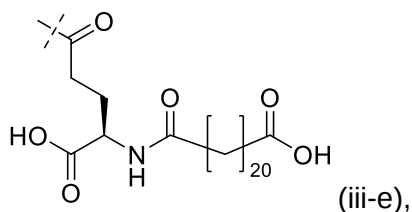


10

en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

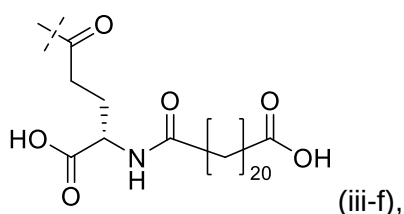
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii-e)



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iii-f)

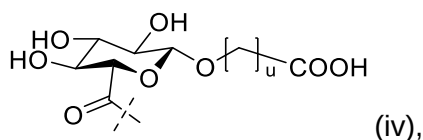


5

en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iv)



10

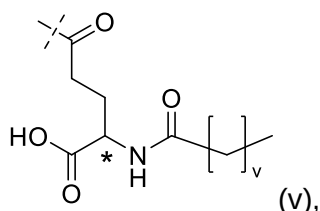
en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente, y

u es un número entero que varía de y que incluye 14 a 22.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iv) y u es 14. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iv) y u es 15. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iv) y u es 16. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iv) y u es 17. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iv) y u es 18. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iv) y u es 19. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iv) y u es 20. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iv) y u es 21. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (iv) y u es 22.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v)



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente;

5 v es un número entero que varía de y que incluye 14 a 22; y

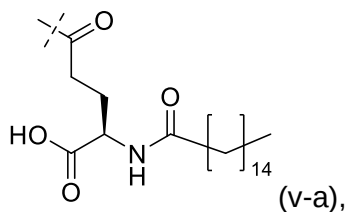
el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S o R.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 14. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 15. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 16. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 17. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 18. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 19. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 20. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 21. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 22.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 14 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 15 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 16 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 17 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 18 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 19 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 20 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 21 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 22 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 14 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 15 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 16 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 17 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 18 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 19 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 20 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 21 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v) y v es 22 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S.

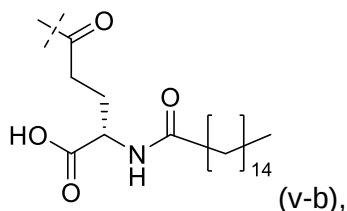
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v-a)



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

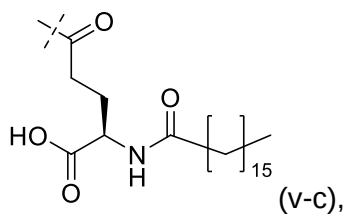
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v-b)



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente;

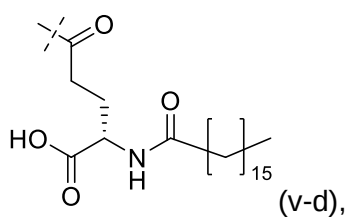
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v-c)



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (v-d)

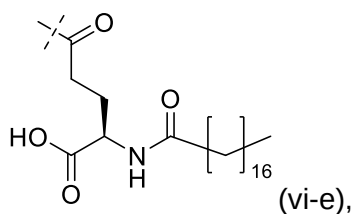


5

en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vi-e)

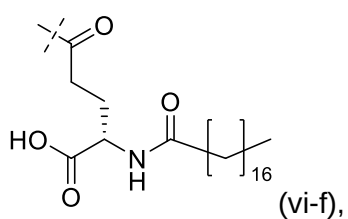


10

en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

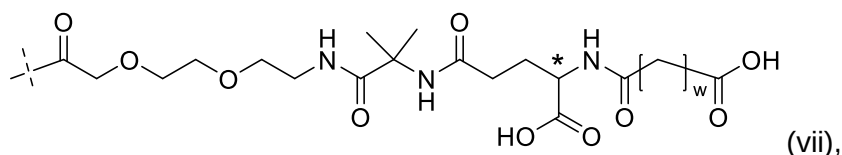
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vi-f)



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii)



5 en donde la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente;

w es un número entero que varía de y que incluye 14 a 22; y

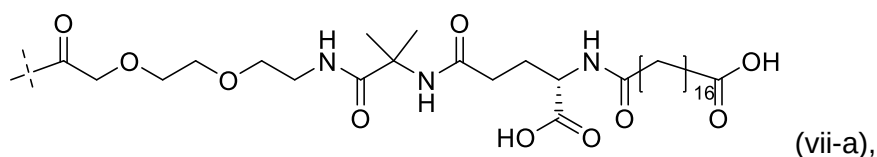
el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S o R.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 14. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 15. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 16. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 17. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 18. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 19. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 20. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 21. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 22.

15 En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 14 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 15 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 16 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 17 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 18 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 19 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 20 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 21 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 22 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 14 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 15 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 16 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 17 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 18 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 19 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 20 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 21 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii) y w es 22 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S.

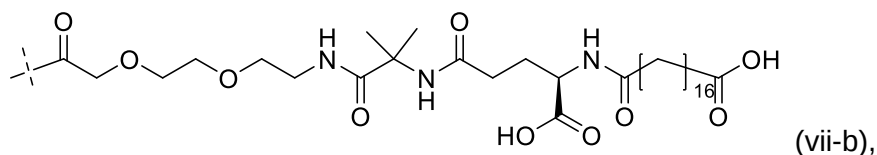
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii-a):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

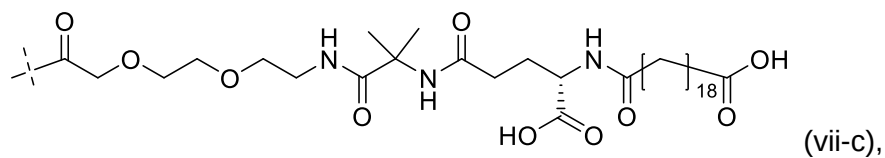
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii-b):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

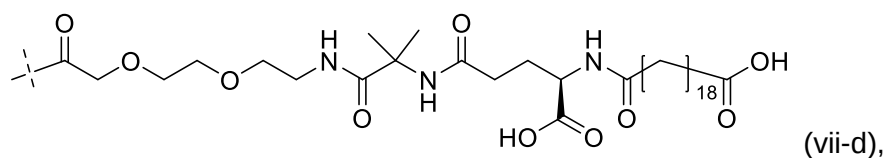
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii-c):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

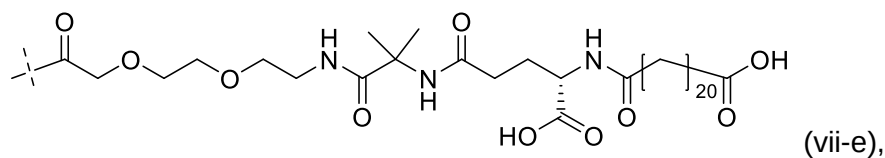
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii-d):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

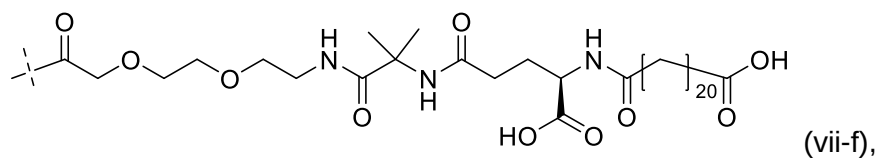
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii-e):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

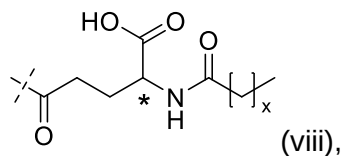
En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (vii-f):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii)



en donde la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente;

w es un número entero que varía de y que incluye 14 a 22; y

el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S o R.

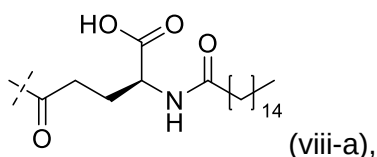
- 5 En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 14. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 15. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 16. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 17. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 18. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 19. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 20. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 21. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 22.

- En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 14 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 15 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 16 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 17 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 18 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 19 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 20 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 21 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 22 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 14 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 15 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 16 y el estereocentro

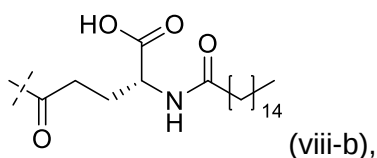
marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 17 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 18 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 19 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 20 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 21 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii) y x es 22 y el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii-a)



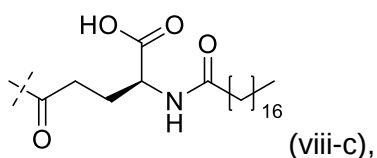
en donde la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii-b)



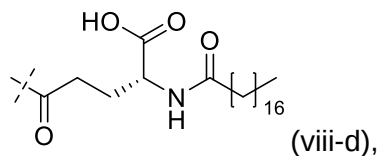
en donde la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii-c)



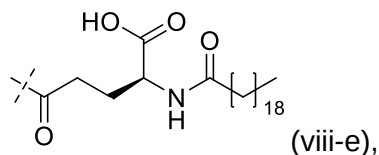
en donde la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii-d)



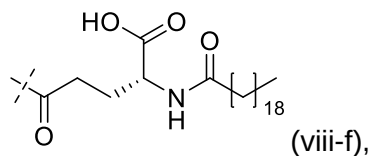
en donde la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii-e)



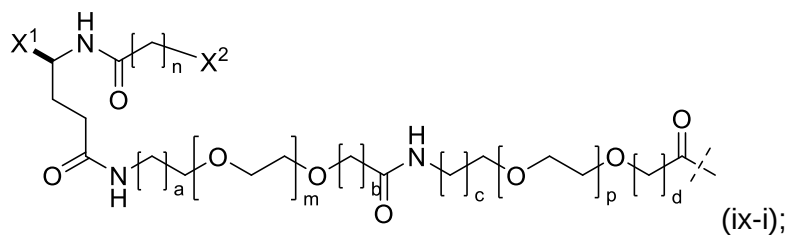
5 en donde la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (viii-f)



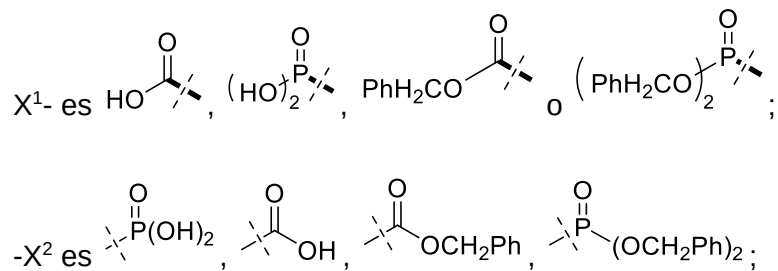
en donde la línea discontinua indica la unión a -L²- o -D-, respectivamente.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ix-i)



10

en donde



con Ph que es fenilo,

a es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

b es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

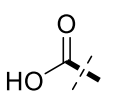
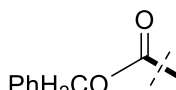
5 d es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

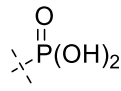
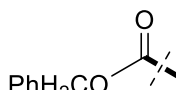
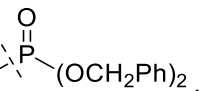
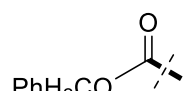
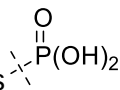
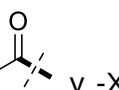
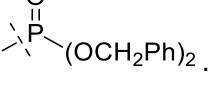
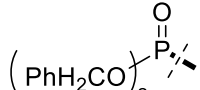
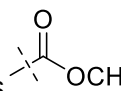
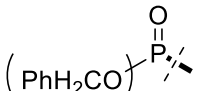
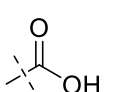
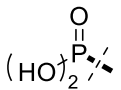
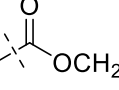
m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

n es 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 ;

p es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

10 En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de la fórmula (ix-i) donde a es 1, b es 1, c es 1, d es 1, m es 1, n es 18 y m es 1.

En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de la fórmula (ix-i) y X^1 - es  y $-X^2$ es .

 . En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de la fórmula (ix-i) y X^1 - es  y $-X^2$ es  . En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de la fórmula (ix-i) y X^1 - es  y $-X^2$ es  . En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de la fórmula (ix-i) y X^1 - es  y $-X^2$ es  . En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de la fórmula (ix-i) y X^1 - es  y $-X^2$ es  . En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de la fórmula (ix-i) y X^1 - es  y $-X^2$ es  . En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de la fórmula (ix-i) y X^1 - es  y $-X^2$ es  . En ciertas

modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ix-i) y X¹⁻ es $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})$ y -X² es $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$. En ciertas

modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ix-i) y X¹⁻ es $(\text{PhH}_2\text{CO})_2\text{P}(=\text{O})$ y -X² es

$\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ix-i) y X¹⁻ es

$(\text{PhH}_2\text{CO})_2\text{P}(=\text{O})$ y -X² es $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (ix-

5 i) y X¹⁻ es $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})$ y -X² es $\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$. En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la

fórmula (ix-i) y X¹⁻ es $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})$ y -X² es $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es una porción de unión a albúmina peptídica.

Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, una porción peptídica -AB² se puede fusionar al extremo N-terminal o C-terminal de -D-, ya sea directamente o con un
10 separador peptídico entre -D- y -AB².

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² se selecciona del grupo que consiste en

WWEQDRDWDFDVFGGGTP (SEQ ID NO: 34);

DICLPRWGCLW (SEQ ID NO: 35),

en donde las cisteínas en la posición 3 y 9 se conectan mediante un puente de
15 disulfuro;

RLIEDICLPRWGCLWEDD (SEQ ID NO: 36),

en donde las cisteínas en la posición 7 y 13 se conectan mediante un puente de
disulfuro;

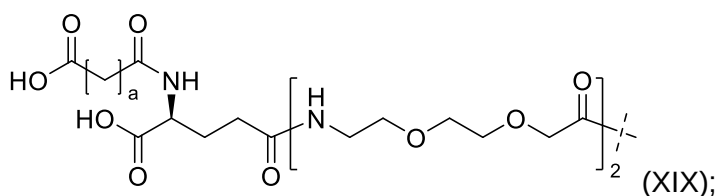
LAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLINKAKTVEGVEALKHILAALP (SEQ ID NO: 37);

20 IAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP (SEQ ID NO: 38); y

en donde X_1 es fluoresceína- (AEEA), X_2 es K(palmitato), y AEEA es 2-(2-aminoetoxi)acetilo.

En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de SEQ ID NO: 34. En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de SEQ ID NO: 35. En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de SEQ ID NO: 36. En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de SEQ ID NO: 37. En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de SEQ ID NO: 38. En ciertas modalidades, $-AB^1$ y/o $-AB^2$ es de SEQ ID NO: 39.

En ciertas modalidades, $-AB^1$ es de la fórmula (XIX)



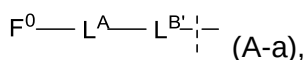
en donde

la línea discontinua indica la unión a $-L^2$; y

a es 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22.

En ciertas modalidades, a de la fórmula (XIX) es 18.

En ciertas modalidades, -AB¹ y/o -AB² es de la fórmula (A-a):



en donde

la línea discontinua indica la unión a $-L^2$ - o $-D$ -, respectivamente;

$-F^0$ y $-L^A$ se usan como se define en la fórmula (A),

$-L^{B'}$ - es una porción polimérico.

La porción $-L^{B'}$ es una porción polimérica, lo que significa que comprende al menos una porción de polímero. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen

[illegible]

modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de aproximadamente 6,5 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de aproximadamente 7 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de aproximadamente 7,5 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de aproximadamente 8 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de aproximadamente 8,5 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de aproximadamente 9 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de aproximadamente 9,5 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de aproximadamente 10 kDa. Se entiende que si $-L^{B'}$ comprende una porción de polímero, los pesos moleculares mínimo y máximo proporcionados anteriormente se aplican a esta porción de polímero y si $-L^{B'}$ comprende más de una porción de polímero, los pesos moleculares mínimo y máximo proporcionados anteriormente se refieren al peso molecular mínimo y máximo de todas las porciones de polímero juntas.

En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de al menos 1,2 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de al menos 1,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de al menos 2 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de al menos 2,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de al menos 3 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de al menos 3,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de al menos 4 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de al menos 4,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de al menos 5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de no más de 200 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de no más de 175 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de no más de 150 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de no más de 125 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de no más de 100 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de no más de 75 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de

no más de 50 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de no más de 45 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de no más de 40 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de no más de 35 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de no más de 30 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 1,2 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 1,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 2 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 2,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 3 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 3,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 4 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 4,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 5,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 6 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 6,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 7 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 8,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 9 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^{B'}$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 10 nm. Se entiende que si $-L^{B'}$ comprende una porción de polímero, el radio de Flory proporcionado anteriormente se aplica a esta porción de polímero y si $-L^{B'}$ comprende más de una porción de polímero, el radio de Flory proporcionado anteriormente se refiere al radio de Flory de todas las porciones de polímero juntas.

$-L^{B'}$ comprende una o más porciones de polímero, tal como porciones de polímero seleccionadas del grupo que consiste en poli(2-metacrilatoil-oxietil fosfoilcolinas), poli(ácidos acrílicos), poli(acrilatos), poli(acrilamidas), polímeros poli(alquiloxi), poli(amidas), poli(amidoaminas), poli(aminoácidos), poli(anhídridos), poli(aspartamidas), poli(ácidos

butíricos), poli(ácidos glicólicos), tereftalatos de polibutileno, poli(caprolactonas), poli(carbonatos), poli(cianoacrilatos), poli(dimetilacrilamidas), poli(ésteres), poli(etilenos), poli(etilenglicoles), poli(óxidos de etileno), poli(fosfatos de etilo), poli(etiloxazolinas), poli(ácidos glicólicos), poli(acrilatos de hidroxietilo), poli(hidroxietil-oxazolinas),
5 poli(hidroximetacrilatos), poli(hidroxipropilmetacrilamidas), poli(hidroxipropilmetacrilatos), poli(hidroxipropiloxazolinas), poli(iminocarbonatos), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos láctico-co-glicólicos), poli(metacrilamidas), poli(metacrilatos), poli(metiloxazolinas), poli(organofosfacenos), poli(ortoésteres), poli(oxazolinas), poli(propilenglicoles), poli(siloxanos), poli(uretanos), poli(alcoholes vinílicos), poli(vinilaminas), poli(vinilmetiléteres),
10 poli(vinilpirrolidonas), siliconas, celulosas, carbometilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, quitinas, quitosanos, dextranos, dextrinas, gelatinas, ácidos hialurónicos y derivados, ácidos hialurónicos funcionalizados, alginato, mananos, pectinas, ramnogalacturonanos, almidones, almidones de hidroxialquilo, almidones de hidroxietilo y otros polímeros basados en carbohidratos, xilanos y copolímeros de los mismos.

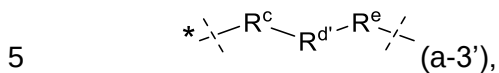
15 En ciertas modalidades, $-L^{B'}$ comprende un polímero basado en PEG. En ciertas modalidades, $-L^{B'}$ comprende un polímero basado en ácido hialurónico. En ciertas modalidades, $-L^{B'}$ comprende un polímero de bobina aleatoria. En ciertas modalidades, $-L^{B'}$ comprende un polímero de polisarcosina.

20 En ciertas modalidades, la distancia entre cualquiera de dos porciones de unión a albúmina de un compuesto es tal que pueden unirse a dos sitios de unión diferentes en la misma molécula de albúmina o a dos moléculas de albúmina diferentes. Todas o algunas porciones de unión a albúmina pueden unirse a diferentes moléculas de albúmina y/o dos o más porciones de unión a albúmina pueden unirse a una molécula de albúmina. En general, si un compuesto tiene porciones de unión a x albúmina, pueden unirse a hasta x moléculas
25 de albúmina. Se entiende que no todas las porciones de unión a albúmina de un compuesto pueden unirse a una molécula de albúmina en cualquier momento dado.

Si un compuesto es de la fórmula (Ia) con $x = 1$, la porción $-AB^1$ se puede unir a una primera molécula de albúmina y la porción $-AB^2$ se puede unir a una segunda molécula de albúmina, que es diferente de la primera molécula de albúmina. De manera alternativa, si un
30 compuesto es de la fórmula (Ia) con $x = 1$, la porción $-AB^1$ se puede unir a un primer sitio de unión en una primera molécula de albúmina y la porción $-AB^2$ se puede unir a un segundo sitio de unión en la misma molécula de albúmina, cuyo segundo sitio de unión es diferente del primer sitio de unión.

La unión a dos o más moléculas de albúmina diferentes incrementa significativamente el peso molecular del compuesto, lo que tiene un efecto ventajoso sobre la semivida en circulación.

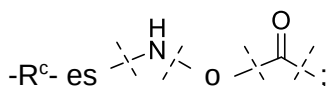
En ciertas modalidades, $-L^B-$ de la fórmula (A-a) es de la fórmula (a-3')



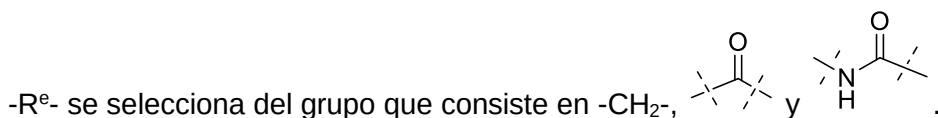
en donde

la línea discontinua sin marcar indica la unión a $-L^2-$ o $-D-$;

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a $-L^A$;



10 $-R^d-$ es una porción polimérica; y



Si $-R^b-$ de la fórmula (A-a) es $\text{---}N\text{---}$ entonces $-R^c-$ de la fórmula (a-3') es $\text{---}C(=O)\text{---}$ y si

$-R^b-$ de la fórmula (A-a) es $\text{---}C(=O)\text{---}$ entonces $-R^c-$ de la fórmula (a-3') es $\text{---}N\text{---}$.

15 La porción $-R^d-$ de la fórmula (a-3') es una porción polimérica, lo que significa que comprende al menos una porción polimérica. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de al menos 450 Da. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de al menos 1 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de al menos 1,5 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de al menos 2 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de al menos 2,5 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de al menos 3 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de al menos 3,5 kDa. En ciertas modalidades,

20

aproximadamente 9 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de aproximadamente 9,5 kDa. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un peso molecular de aproximadamente 10 kDa. Se entiende que si $-R^d-$ de la fórmula (a-3') comprende una porción de polímero, los pesos moleculares mínimo y máximo proporcionados anteriormente se aplican a esta porción de polímero y si $-R^d-$ de la fórmula (a-3') comprende más de una porción de polímero, los pesos moleculares mínimo y máximo proporcionados anteriormente se refieren al peso molecular mínimo y máximo de todas las porciones de polímero juntas.

En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-R^d-$ de la fórmula (a-3') tienen un radio de Flory de al menos 1,2 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de al menos 1,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de al menos 2 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de al menos 2,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de al menos 3 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de al menos 3,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de al menos 4 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de al menos 4,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de al menos 5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de no más de 200 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de no más de 175 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de no más de 150 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de no más de 125 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de no más de 100 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de no más de 75 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de no más de 50 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de no más de 45 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de no más de 40 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de no más de 35 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de no más de 30 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 1,2 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 1,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de

aproximadamente 2 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 2,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 3 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 3,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 4 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 4,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 5,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 6 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 6,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 7 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 8,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 9 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero tienen un radio de Flory de aproximadamente 10 nm. Se entiende que si $-R^d-$ de la fórmula (a-3') comprende una porción de polímero, el radio de Flory proporcionado anteriormente se aplica a esta porción de polímero y si $-R^d-$ de la fórmula (a-3') comprende más de una porción de polímero, el radio de Flory proporcionado anteriormente se refiere al radio de Flory de todas las porciones de polímero juntas.

$-R^d-$ de la fórmula (a-3') comprende una o más porciones de polímero, tal como porciones de polímero seleccionadas del grupo que consiste en poli(2-metacrilatoil-oxietil fosfoilcolinas), poli(ácidos acrílicos), poli(acrilatos), poli(acrilamidas), polímeros poli(alquiloxi), poli(amidas), poli(amidoaminas), poli(aminoácidos), poli(anhídridos), poli(aspartamidas), poli(ácidos butíricos), poli(ácidos glicólicos), tereftalatos de polibutileno, poli(caprolactonas), poli(carbonatos), poli(cianoacrilatos), poli(dimetilacrilamidas), poli(ésteres), poli(etilenos), poli(etilenglicoles), poli(óxidos de etileno), poli(fosfatos de etilo), poli(etiloxazolininas), poli(ácidos glicólicos), poli(acrilatos de hidroxietilo), poli(hidroxietil-oxazolininas), poli(hidroximetacrilatos), poli(hidroxipropilmetacrilamidas), poli(hidroxipropilmetacrilatos), poli(hidroxipropiloxazolininas), poli(iminocarbonatos), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos láctico-co-glicólicos), poli(metacrilamidas), poli(metacrilatos), poli(metiloxazolininas), poli(organofosfacenos), poli(ortoésteres), poli(oxazolininas), poli(propilenglicoles), poli(siloxanos), poli(uretanos), poli(alcoholes vinílicos), poli(vinilaminas), poli(vinilmetiléteres), poli(vinilpirrolidonas), siliconas, celulosas, carbometilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas,

quitinas, quitosanos, dextranos, dextrinas, gelatinas, ácidos hialurónicos y derivados, ácidos hialurónicos funcionalizados, alginato, mananos, pectinas, ramnogalacturonanos, almidones, almidones de hidroxialquilo, almidones de hidroxietilo y otros polímeros basados en carbohidratos, xilanos y copolímeros de los mismos.

- 5 En ciertas modalidades, -R^d- de la fórmula (a-3') comprende un polímero basado en PEG. En ciertas modalidades, -R^d- de la fórmula (a-3') comprende un polímero basado en ácido hialurónico. En ciertas modalidades, -R^d- de la fórmula (a-3') comprende un polímero de bobina aleatoria. En ciertas modalidades, -R^d- de la fórmula (a-3') comprende un polímero de polisarcosina.
- 10 En ciertas modalidades, -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína y -AB² se conjuga con un grupo funcional de -D- proporcionado por la amina N-terminal, el carboxilo C-terminal o una cadena lateral de un residuo de aminoácido. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional amina N-terminal de -D-. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional carboxilo C-terminal. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con un grupo funcional proporcionado por un residuo de aminoácido de -D-, tal como por una lisina, serina, ácido aspártico, ácido glutámico, arginina, histidina, treonina, glutamina, asparagina, cisteína, prolina, tirosina o triptófano. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional de la cadena lateral de una lisina de -D-. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional de la cadena lateral de una serina de -D-. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional de la cadena lateral de un ácido aspártico de -D-. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional de la cadena lateral de un ácido glutámico de -D-. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional de la cadena lateral de una arginina de -D-. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional de la cadena lateral de una histidina de -D-. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional de la cadena lateral de una treonina de -D-. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional de la cadena lateral de una glutamina de -D-. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional de la cadena lateral de una asparagina de -D-. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional de la cadena lateral de una cisteína de -D-. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional de la cadena lateral de una prolina de -D-. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional de la cadena lateral de una tirosina de -D-. En ciertas modalidades, -AB² se conjuga con el grupo funcional de la cadena lateral de un triptófano de -D-.

En ciertas modalidades, -D-AB² se selecciona del grupo que consiste en semaglutida,

liraglutida, ecnoglutida, GZR18, GL0034, tirzepatida, cotadutida, BI-456906, pemvidutida, mazdutida, dapiglutida y retatrutida.

En ciertas modalidades, -D-AB² se selecciona del grupo que consiste en semaglutida, liraglutida, ecnoglutida, GZR18 y GL0034.

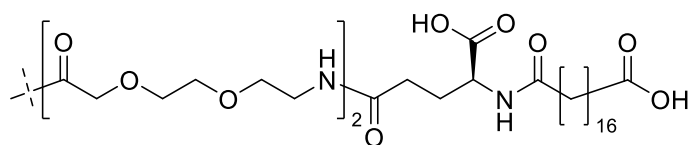
- 5 En ciertas modalidades, -D-AB² es semaglutida. Semaglutida es un compuesto de la fórmula

HX₁EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG (SEQ ID NO: 40),

en donde

X₁ es ácido α-aminoisobutírico (Aib); y

- 10 la lisina en la posición 20 se modifica químicamente a través de la conjugación con el grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina con



en donde

- 15 la línea discontinua indica la unión al grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina de la lisina en la posición 20.

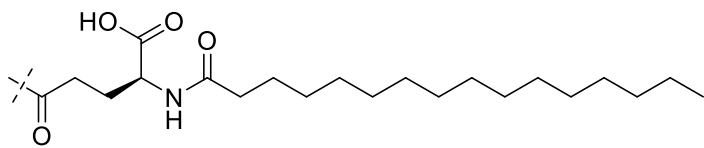
La semaglutida se puede preparar usando métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, tal como aquellos descritos en WO2006/097537.

En ciertas modalidades, -D-AB² es liraglutida. La liraglutida es un compuesto de la fórmula

- 20 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG (SEQ ID NO: 41),

en donde

la lisina en la posición 20 se modifica químicamente a través de la conjugación con el grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina con



en donde

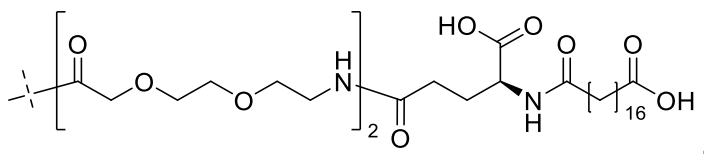
la línea discontinua indica la unión al grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina de la lisina en la posición 20.

- 5 En ciertas modalidades, -D-AB² es ecnoglutida. Ecnoglutida es un compuesto de la fórmula

HVEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIKWLVRGRG (SEQ ID NO: 42),

en donde

- 10 la lisina en la posición 24 se modifica químicamente a través de la conjugación con el grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina con



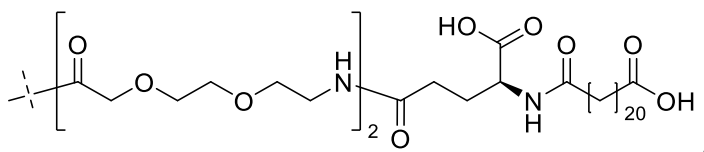
en donde la línea discontinua indica la unión al grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina de la lisina en la posición 24.

En ciertas modalidades, -D-AB² es GZR18. GZR18 es un compuesto de la fórmula

- 15 HEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG (SEQ ID NO: 43),

en donde

la lisina en la posición 20 se modifica químicamente a través de la conjugación con el grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina con



en donde la línea discontinua indica la unión al grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina de la lisina en la posición 20.

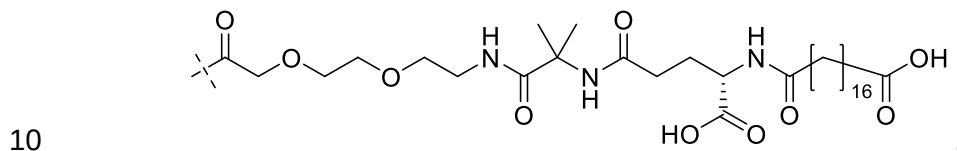
En ciertas modalidades, -D-AB² es GL0034. GL0034 también se conoce como utreglutida y es un compuesto de la fórmula

5 HX₁EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGL (SEQ ID NO: 44),

en donde

X₁ es Aib; y

la lisina en la posición 20 se modifica químicamente a través de la conjugación con el grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina con



en donde la línea discontinua indica la unión al grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina de la lisina en la posición 20.

15 En ciertas modalidades, -D-AB² es un agonista doble de receptor de GLP-1 seleccionado del grupo que consiste en tirzepatida, cotadutida, BI-456906, pemvidutida y mazdutida.

En ciertas modalidades, -D-AB² es un agonista doble de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1 y el receptor de GIP. Un ejemplo de este agonista doble de receptor de GLP-1 es tirzepatida. En ciertas modalidades, -D-AB² es tirzepatida. La tirzepatida es un compuesto de la fórmula

20 YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 45),

en donde

X₁ es Aib;

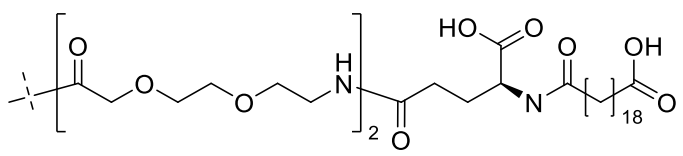
X₂ es Aib;

la lisina en la posición 20 se modifica químicamente a través de la conjugación con el

grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina con $([2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{Glu)}_1\text{-CO-(CH}_2\text{)}_{18}\text{-CO}_2\text{H}$; y

la serina C-terminal, es decir, la serina en la posición 39, se amida como una amida primaria C-terminal.

- 5 La porción $([2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{Glu)}_1\text{-CO-(CH}_2\text{)}_{18}\text{-CO}_2\text{H}$ tiene la siguiente estructura



en donde la línea discontinua indica la unión a -D-.

- 10 En ciertas modalidades, -D-AB² es un agonista doble de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1 y el receptor de glucagón seleccionado del grupo que consiste en cotadutida, BI-456906, pemvidutida y mazdutida.

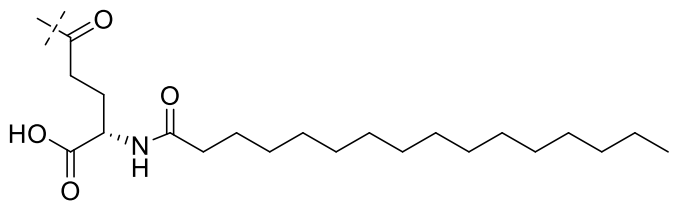
En ciertas modalidades, -D-AB² es cotadutida. Cotadutida es un compuesto de la fórmula

HSQGTFTSDKSEYLDSEARDFVAWLEAGG (SEQ ID NO: 46),

- 15 en donde

la lisina en la posición 10 se modifica químicamente a través de la conjugación con el grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina con $\gamma\text{-Glu-palmitoilo}$.

La porción $\gamma\text{-Glu-palmitoilo}$ tiene la siguiente estructura:



- 20 en donde la línea discontinua indica la unión a -D-.

En ciertas modalidades, -D-AB² es BI-456906. BI-456906 también se conoce como

survivodutida y es un compuesto de la fórmula

HX₁QGTFTSDYSKYLDERAAKDFIKWLESA (SEQ ID NO: 47),

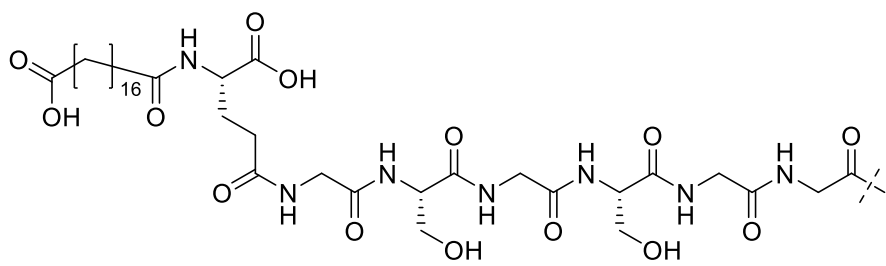
en donde

X₁ es ácido 1-amino-ciclobutanocarboxílico (Ac4c);

- 5 la lisina en la posición 24 se modifica químicamente a través de la conjugación con el grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina con [17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-GSGSGG; y

la alanina C-terminal, es decir, la alanina en la posición 29, se amida como una amida primaria C-terminal.

- 10 La porción [17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-GSGSGG tiene la siguiente estructura:



en donde la línea discontinua indica la unión a -D-.

En ciertas modalidades, -D-AB² es pemvidutida. La pemvidutida es un compuesto de la fórmula

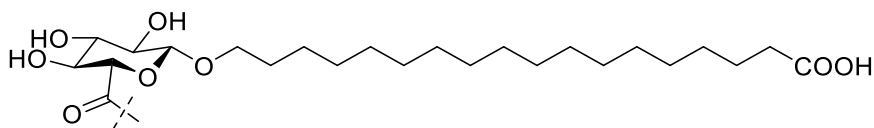
- 15 HX₁QGTFTSDYSKYLDKAAKEFIQWLLQT (SEQ ID NO: 48),

en donde

X₁ es Aib;

el ácido glutámico en la posición 16 y la lisina en la posición 20 se conectan mediante un puente de lactama;

- 20 la lisina en la posición 17 se modifica químicamente a través de la conjugación con el grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina con ácido glucurónico C-18, que es una porción de la fórmula



en donde

la línea discontinua indica la unión al grupo épsilon-amina de la lisina en la posición 17; y

5 la treonina C-terminal, es decir, la treonina en la posición 29, se amida como una amida primaria C-terminal

En ciertas modalidades, -D-AB² es mazdutida. Mazdutide es un compuesto de la fórmula

HX₁QGTFTSDYSKYLDEKKAKEFVEWLLEGGPSSG (SEQ ID NO: 49),

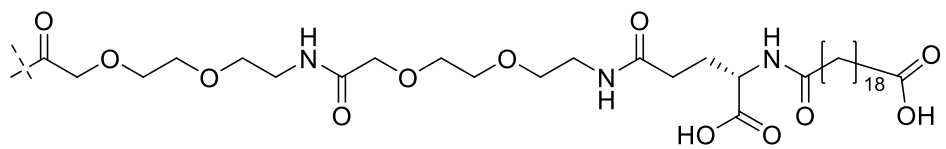
10 en donde

X₁ es Aib,

la lisina en la posición 20 se modifica químicamente por conjugación del grupo épsilon-amina de la cadena lateral de lisina con ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H; y

15 la glicina C-terminal, es decir, la glicina en la posición 34, se amida.

La porción ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H tiene la siguiente estructura:



en donde la línea discontinua indica la unión a -D-.

20 En ciertas modalidades, -D-AB² es un agonista doble de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1 y el receptor de GLP-2, tal como dapiglutida. La dapiglutida es un compuesto de la fórmula

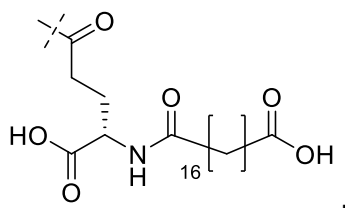
HX₁EGSFTSELATILDKQAARDFIAWLIQHKITD (SEQ ID NO: 50),

en donde

X₁ es Aib; y

la lisina en la posición 16 se modifica químicamente por conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral de lisina con [17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu.

La porción [17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu tiene la siguiente estructura:



en donde la línea discontinua indica la unión a -D-.

En ciertas modalidades, -D-AB² es retatrutida, que es un agonista triple de receptor de GLP-1 que activa el receptor de GLP-1, el receptor de GIP y el receptor de GCG. La retatrutida es un compuesto de la fórmula

YX₁QGTFTSDYSIX₂LDKKAQX₃AFIEYLLEGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 51),

en donde

X₁ es Aib;

X₂ es α-metil-leucina (αMeL);

X₃ es Aib;

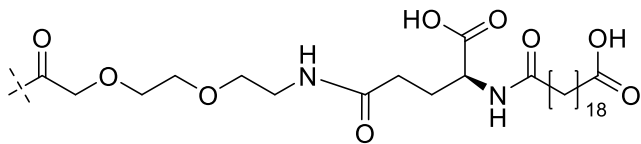
la lisina en la posición 17 se modifica químicamente por conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral de lisina con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-(γGlu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H; y

la serina C-terminal, es decir, la serina en la posición 39, está amidada.

La retatrutida también se puede describir como Y-Aib-QGTFTSDYSI-αMeL-LDKK ((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-(γGlu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H) AQ-Aib-

AFIEYLLEGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 51).

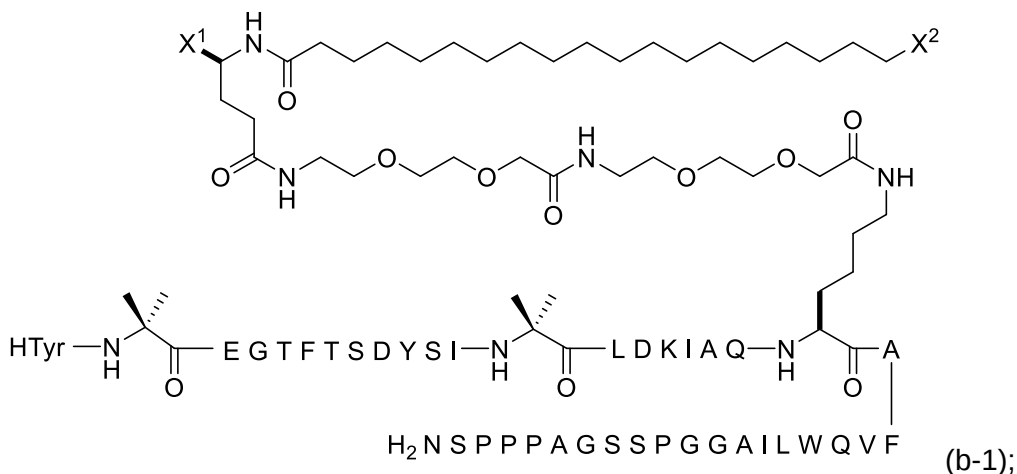
La porción (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-(γGlu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H tiene la siguiente estructura:



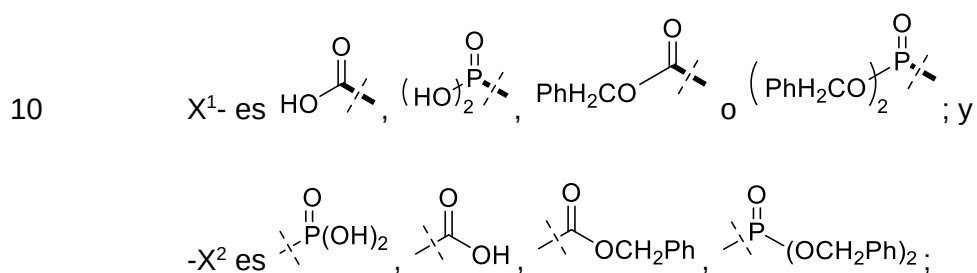
5 En ciertas modalidades, -D-AB² es noiiglutida, también conocida como SHR20004.

En ciertas modalidades, -D-AB² es ZT002.

En ciertas modalidades, -D-AB² es de la fórmula (b-1)



en donde



con Ph que es fenilo.

La porción -D- de la fórmula (b-1) tiene la secuencia de SEQ ID NO: 57

YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS,

con X_1 y X_2 que son Aib.

Los compuestos de la fórmula (b-1) se describen en WO2022159395 y WO2023/044290, el contenido de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

- 5 En ciertas modalidades, -D-AB es de la fórmula (b-1) y X^{1-} es $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{Aib}$ y $-X^2$ es $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$. En ciertas modalidades, D-AB es de la fórmula (b-1) y X^{1-} es $\text{PhH}_2\text{CO}-\text{C}(=\text{O})-\text{Aib}$ y $-X^2$ es $\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$. En ciertas modalidades, D-AB es de la fórmula (b-1) y X^{1-} es $\text{PhH}_2\text{CO}-\text{C}(=\text{O})-\text{Aib}$ y $-X^2$ es $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$. En ciertas modalidades, D-AB es de la fórmula (b-1) y X^{1-} es $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{Aib}$ y $-X^2$ es $\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$. En ciertas modalidades, D-AB es de la fórmula (b-1) y
- 10 X^{1-} es $(\text{PhH}_2\text{CO})_2\text{P}(=\text{O})-\text{Aib}$ y $-X^2$ es $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$. En ciertas modalidades, D-AB es de la fórmula (b-1) y X^{1-} es $(\text{PhH}_2\text{CO})_2\text{P}(=\text{O})-\text{Aib}$ y $-X^2$ es $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$. En ciertas modalidades, D-AB es de la fórmula (b-1) y X^{1-} es $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})-\text{Aib}$ y $-X^2$ es $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$. En ciertas modalidades, D-AB es de la fórmula (b-1) y X^{1-} es $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})-\text{Aib}$ y $-X^2$ es $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$. En ciertas modalidades, D-AB es de la fórmula (b-1) y X^{1-} es $(\text{PhH}_2\text{CO})_2\text{P}(=\text{O})-\text{Aib}$ y $-X^2$ es $\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$. En ciertas modalidades, D-AB es de la
- 15 fórmula (b-1) y X^{1-} es $(\text{PhH}_2\text{CO})_2\text{P}(=\text{O})-\text{Aib}$ y $-X^2$ es $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$. En ciertas modalidades, D-AB es de la fórmula (b-1) y X^{1-} es $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})-\text{Aib}$ y $-X^2$ es $\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$. En ciertas modalidades, D-AB es

de la fórmula (b-1) y X^1 - es $(HO)_2\overset{O}{\underset{||}{P}}\text{---}$ y $-X^2$ es $\text{---}\overset{O}{\underset{||}{P}}(OH)_2$.

En ciertas modalidades, $-D-AB^2$ se selecciona del grupo que consiste en semaglutida, liraglutida, ecnoglutida, GZR18, GL0034, tirzepatida, cotadutida, BI-456906, pemvidutida, mazdutida, dapiglutida y retatrutida.

5 En ciertas modalidades, $-D-AB^2$ es de la fórmula

$k(\gamma E-(\text{miniPEG})_2-\gamma E-\text{COC}_{16}\text{H}_{32}\text{CO}_2\text{H})(\text{N-Me})\text{GSVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHK}(\gamma E-(\text{miniPEG})_2-\gamma E-\text{COC}_{16}\text{H}_{32}\text{CO}_2\text{H})-\text{OH}$ (SEQ ID NO: 52),

en donde

10 k es d-Lys;

γE es el l-isómero de gamma, ácido glutámico;

miniPEG es $\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$;

$\text{COC}_{16}\text{H}_{32}\text{CO}_2\text{H}$ es diácido C18;

(N-Me)G es sarcosina;

15 K es l-isómero de lisina; y

-OH designa que el aminoácido C-terminal tiene un ácido carboxílico terminal.

En ciertas modalidades, $-D-AB^2$ es de la fórmula

$k(\gamma E-(\text{miniPEG})_2-\gamma E-\text{COC}_{16}\text{H}_{32}\text{CO}_2\text{H})(\text{N-Me})\text{GSVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHK}(\gamma E-(\text{miniPEG})_2-\gamma E-\text{COC}_{16}\text{H}_{32}\text{CO}_2\text{H})-\text{OH}$ (SEQ ID NO: 53),

20

en donde

k es d-Lys;

γE es el l-isómero de gamma, ácido glutámico;

(miniPEG)₂ es COCH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂NH;

COC₁₆H₃₂CO₂H es diácido C18;

(N-Me)G es sarcosina;

K es l-isómero de lisina; y

5 -OH designa que el aminoácido C-terminal tiene un ácido carboxílico terminal.

Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- se conjuga con un grupo funcional de una cadena lateral de un residuo de aminoácido de -D-, con el grupo funcional amina N-terminal o con el grupo funcional carboxilo C-terminal de -D- o con un átomo de nitrógeno en la cadena principal de -D-.

10 Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- se conjuga en ciertas modalidades con un grupo funcional de -D- seleccionado del grupo que consiste en ácido carboxílico, amina primaria, amina secundaria, maleimida, tiol, ácido sulfónico, carbonato, carbamato, hidroxilo, aldehído, cetona, hidrazina, isocianato, isotiocianato, ácido fosfórico, ácido fosfónico, haloacetilo, haluro de alquilo, acrililo, fluoruro de arilo, hidroxilamina, sulfato, disulfuro, vinilsulfona, vinil cetona, diazoalcano, oxirano, guanidina y aziridina. Si -D- es una
15 porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- se conjuga en ciertas modalidades con un grupo funcional de -D- seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, amina primaria, amina secundaria y guanidina. Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con un grupo funcional de -D- seleccionado del grupo que
20 consiste en amina primaria y amina secundaria. Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con una amina primaria de -D-.

Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- se puede conjugar con un grupo funcional de la cadena lateral de un residuo de aminoácido de -D-, que puede ser un residuo de aminoácido proteinogénico o un residuo de aminoácido no proteinogénico.

25 Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con un grupo funcional de la cadena lateral de un residuo de aminoácido proteinogénico de -D-. En ciertas modalidades, este residuo de aminoácido se selecciona del grupo que consiste en histidina, lisina, triptófano, serina, treonina, tirosina, ácido aspártico, ácido glutámico y arginina. En ciertas modalidades, este residuo de aminoácido se selecciona
30 del grupo que consiste en lisina, ácido aspártico, arginina y serina. En ciertas modalidades,

este residuo de aminoácido se selecciona del grupo que consiste en lisina, arginina y serina.

Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con un grupo funcional de un residuo de lisina de -D-. Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con un grupo funcional de un residuo de histidina de -D-. Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con un grupo funcional de un residuo de triptófano de -D-. Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con un grupo funcional de un residuo de serina de -D-. Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con un grupo funcional de un residuo de treonina de -D-. Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con un grupo funcional de un residuo de tirosina de -D-. Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con un grupo funcional de un residuo de ácido aspártico de -D-. Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con un grupo funcional de un residuo de ácido glutámico de -D-. Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con un grupo funcional de un residuo de arginina de -D-.

Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con un grupo funcional de la cadena lateral de un residuo de aminoácido no proteinogénico de -D-.

Se entiende que no todas las porciones de fármaco peptídicas o de proteína -D- pueden comprender todos estos residuos de aminoácidos.

Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con el grupo funcional amina N-terminal de -D-.

Si -D- es una porción de fármaco peptídica o de proteína, -L¹- en ciertas modalidades se conjuga con el grupo funcional C-terminal de -D-.

La porción -L¹- se puede conectar a -D- a través de cualquier tipo de enlace, siempre que sea reversible. En ciertas modalidades, -L¹- se conecta a -D- a través de un enlace seleccionado del grupo que consiste en amida, éster, carbamato, acetal, amina, imina, oxima, hidrazona, disulfuro y acilguanidina. En ciertas modalidades, -L¹- se conecta a -D a través de un enlace seleccionado del grupo que consiste en amida, éster, carbamato y acilguanidina.

de C₁₋₆, siempre que en caso de que uno de -R³, -R^{3a} o ambos sean distintos de -H se conecten a N al que se unen a través de un átomo de carbono SP³ -hibridado;

-R⁷ se selecciona del grupo que consiste en -N(R¹⁰R^{10A}); y -NR¹⁰-(C=O)-R¹¹;

5 -R^{7a}, -R¹⁰, -R^{10A} y -R¹¹ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en -H; y alquilo de C₁₋₆;

 opcionalmente, uno o más de los pares -R^{1a}/-R^{4a}, -R^{1a}/-R^{5a}, -R^{1a}/-R^{7a}, -R^{4a}/-R^{5a} y -R^{8a}/-R^{9a} forman un enlace químico;

 opcionalmente, uno o más de los pares -R¹/-R^{1a}, -R²/-R^{2a}, -R⁴/-R^{4a}, -R⁵/-R^{5a}, -R⁸/-R^{8a},

10 y -R⁹/-R^{9a} se unen conjuntamente con el átomo al cual se unen para formar un cicloalquilo de C₃₋₁₀; o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

 opcionalmente, uno o más de los pares -R¹/-R⁴, -R¹/-R⁵, -R¹/-R⁶, -R¹/-R^{7a}, -R⁴/-R⁵, -R⁴/-R⁶, -R⁸/-R⁹ y -R²/-R³ se unen conjuntamente con los átomos a los cuales se unen para formar un anillo A;

15 opcionalmente, R³/R^{3a} se unen conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen para formar un heterociclo de 3 a 10 miembros;

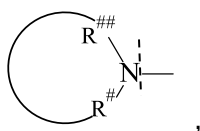
 A se selecciona del grupo que consiste en fenilo; naftilo; indenilo; indanilo; tetralinilo; cicloalquilo de C₃₋₁₀; heterociclilo de 3 a 10 miembros; y heterobiciclilo de 8 a 11 miembros; y

20 en donde -L¹- se sustituye con al menos un -L²- y en donde -L¹- se sustituye además opcionalmente, siempre que el hidrógeno marcado con el asterisco en la fórmula (II) no se reemplace por -L²- o un sustituyente.

 En ciertas modalidades, -L¹- de la fórmula (II) se sustituye con una porción -L²-.

 En ciertas modalidades, -L¹- de la fórmula (II) no se sustituye adicionalmente.

25 Se entiende que si -R³/-R^{3a} de la fórmula (II) se unen conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen para formar un heterociclo de 3 a 10 miembros, solo se pueden formar los heterociclos de 3 a 10 miembros en los cuales los átomos unidos directamente al nitrógeno son átomos de carbono hibridados con SP³. En otras palabras, el heterociclo de 3 a 10 miembros formado por -R³/-R^{3a} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen tiene la siguiente estructura:



en donde

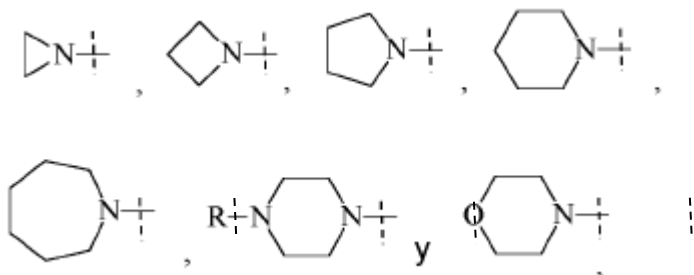
la línea discontinua indica la unión a la resto de $-L^1-$;

el anillo comprende de 3 a 10 átomos que comprenden al menos un nitrógeno; y

5 $R^{\#}$ y $R^{\#\#}$ representan un átomo de carbono sp^3 -hidridizado.

También se entiende que el heterociclo de 3 a 10 miembros se puede sustituir adicionalmente.

Los ejemplos de modalidades de heterociclos de 3 a 10 miembros adecuados formados por $-R^3/-R^{3a}$ de la fórmula (II) junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen son los siguientes:

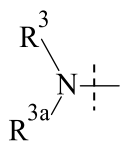


en donde

las líneas discontinuas indican la unión al resto de la molécula; y

$-R$ se selecciona del grupo que consiste en $-H$ y alquilo de C_{1-6} .

15 $-L^1-$ de la fórmula (II) puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. En general, se puede usar cualquier sustituyente siempre que el principio de escisión no se vea afectado, es decir, el hidrógeno marcado con el asterisco en la fórmula (II) no se reemplaza y el nitrógeno de la porción



de la fórmula (II) sigue siendo parte de una amina primaria, secundaria o terciaria, es decir, $-\text{R}^3$ y $-\text{R}^{3a}$ son independientemente uno del otro $-\text{H}$ o están conectados a $-\text{N}<$ a través de un átomo de carbono sp^3 -hibridado.

- 5 En una modalidad, $-\text{R}^1$ o $-\text{R}^{1a}$ de la fórmula (II) se sustituye con $-\text{L}^2$ -. En otra modalidad, $-\text{R}^2$ o $-\text{R}^{2a}$ de la fórmula (II) se sustituye con $-\text{L}^2$ -. En otra modalidad, $-\text{R}^3$ o $-\text{R}^{3a}$ de la fórmula (II) se sustituye con $-\text{L}^2$ -. En otra modalidad, $-\text{R}^4$ de la fórmula (II) se sustituye con $-\text{L}^2$ -. En otra modalidad, $-\text{R}^5$ o $-\text{R}^{5a}$ de la fórmula (II) se sustituye con $-\text{L}^2$ -. En otra modalidad, $-\text{R}^6$ de la fórmula (II) se sustituye con $-\text{L}^2$ -. En otra modalidad, $-\text{R}^7$ o $-\text{R}^{7a}$ de la fórmula (II) se sustituye con $-\text{L}^2$ -. En otra modalidad, $-\text{R}^8$ o $-\text{R}^{8a}$ de la fórmula (II) se sustituye con $-\text{L}^2$ -. En otra modalidad, $-\text{R}^9$ o $-\text{R}^{9a}$ de la fórmula (II) se sustituye con $-\text{L}^2$ -. En otra modalidad, $-\text{R}^{10}$ se sustituye con $-\text{L}^2$ -. En otra modalidad, $-\text{R}^{11}$ se sustituye con $-\text{L}^2$ -. En ciertas modalidades, $-\text{R}^3$ de la fórmula (II) se sustituye con $-\text{L}^2$ -.
10

- En ciertas modalidades, $-\text{X}-$ de la fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4a})-$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$ y $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^{7a})-$. En ciertas modalidades, $-\text{X}-$ de la fórmula (II) es $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4a})-$. En ciertas modalidades, $-\text{X}-$ de la fórmula (II) es $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^{7a})-$.
15

En ciertas modalidades, $-\text{R}^7$ de la fórmula (II) es $-\text{NR}^{10}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{11}$.

En ciertas modalidades, $-\text{R}^{7a}$ de la fórmula (II) se selecciona de $-\text{H}$, metilo y etilo. En ciertas modalidades, $-\text{R}^{7a}$ de la fórmula (II) es $-\text{H}$.

- 20 En ciertas modalidades, $-\text{R}^{10}$ se selecciona de $-\text{H}$, metilo y etilo. En ciertas modalidades, $-\text{R}^{10}$ es metilo.

En ciertas modalidades, $-\text{R}^{11}$ se selecciona de $-\text{H}$, metilo y etilo. En ciertas modalidades, $-\text{R}^{11}$ es $-\text{H}$. En ciertas modalidades, $-\text{R}^{11}$ se sustituye con $-\text{L}^2$ -.
25

En ciertas modalidades, $-\text{X}-$ de la fórmula (II) es $-\text{N}(\text{R}^4)-$.

- 25 En ciertas modalidades, $-\text{R}^4$ se selecciona del grupo que consiste en $-\text{H}$, metilo y etilo. En ciertas modalidades, $-\text{R}^4$ es $-\text{H}$.

En ciertas modalidades, X^1 de la fórmula (II) es C.

En ciertas modalidades, $=X^3$ de la fórmula (II) es $=O$.

En ciertas modalidades, $-X^2-$ de la fórmula (II) es $-C(R^8R^{8a})-$.

- 5 En ciertas modalidades, $-R^8$ y $-R^{8a}$ de la fórmula (II) se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, metilo y etilo. En ciertas modalidades, al menos uno de $-R^8$ y $-R^{8a}$ de la fórmula (II) es -H. En ciertas modalidades, tanto $-R^8$ como $-R^{8a}$ de la fórmula (II) son -H.

En ciertas modalidades, $-R^1$ y $-R^{1a}$ de la fórmula (II) se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, metilo y etilo.

- 10 En ciertas modalidades, al menos uno de $-R^1$ y $-R^{1a}$ de la fórmula (II) es -H. En ciertas modalidades, $-R^1$ y $-R^{1a}$ de la fórmula (II) son -H.

En ciertas modalidades, al menos uno de $-R^1$ y $-R^{1a}$ de la fórmula (II) es metilo. En ciertas modalidades, tanto $-R^1$ como $-R^{1a}$ de la fórmula (II) son metilo.

- 15 En ciertas modalidades, $-R^2$ y $-R^{2a}$ de la fórmula (II) se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, metilo y etilo. En ciertas modalidades, al menos uno de $-R^2$ y $-R^{2a}$ de la fórmula (II) es -H. En ciertas modalidades, tanto $-R^2$ como $-R^{2a}$ de la fórmula (II) son H.

En ciertas modalidades, $-R^3$ y $-R^{3a}$ de la fórmula (II) se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo y butilo.

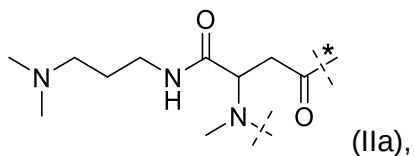
- 20 En ciertas modalidades, al menos uno de $-R^3$ y $-R^{3a}$ de la fórmula (II) es metilo. En ciertas modalidades, $-R^3$ de la fórmula (II) es metilo y $-R^{3a}$ de la fórmula (II) es -H.

En ciertas modalidades, $-R^3$ y $-R^{3a}$ de la fórmula (II) son ambos -H.

En ciertas modalidades, -D- se conecta a $-L^1-$ a través de un nitrógeno por formación de un enlace de amida.

- 25 En ciertas modalidades, $-L^1-$ es de la fórmula (II), en donde X es $-C(R^7R^{7a})-$; X^1 es C; $-X^2-$ es $-C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-$; $=X^3$ es $=O$; $-R^1$ y $-R^{1a}$ son -H; $-R^2$ y $-R^{2a}$ son -H; $-R^3$ y $-R^{3a}$ son metilo; $-R^7$ es $-N(R^{10}R^{10a})$; $-R^{7a}$ es -H; $-R^8$, $-R^{8a}$, $-R^9$ y $-R^{9a}$ son -H; y $-R^{10}$ es metilo y $-R^{10a}$ es -H.

En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (IIa)

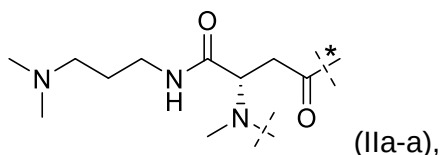


en donde

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de -D-; y

5 la línea discontinua sin marcar indica la unión a -L²-.

En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (IIa-a)

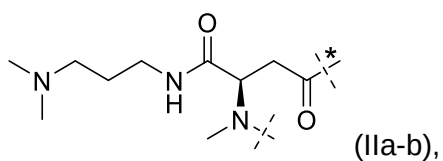


en donde

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de -D-; y

10 la línea discontinua sin marcar indica la unión a -L²-.

En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (IIa-b)



en donde

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de -D-; y

15 la línea discontinua sin marcar indica la unión a -L²-.

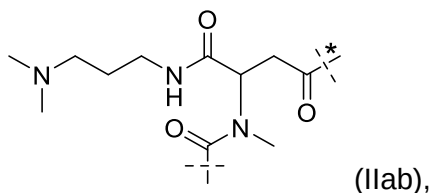
La porción de la fórmula (IIa), (IIa-a) y (IIa-b) se conecta a -D- mediante un enlace de amida formado por un nitrógeno de un grupo funcional amina y el carbonilo a la izquierda de la línea discontinua marcada con el asterisco.

En ciertas modalidades, $-L^1-$ es de la fórmula (II), en donde X es $-C(R^7R^{7a})-$; X^1 es C; $-X^2-$ es $-C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-$; $=X^3$ es $=O$; $-R^1$ y $-R^{1a}$ son $-H$; $-R^2$ y $-R^{2a}$ son $-H$; $-R^3$ y $-R^{3a}$ son metilo; $-R^7$ es $-NR^{10}-(C=O)-R^{11}$; $-R^{7a}$ es $-H$; $-R^8$, $-R^{8a}$, $-R^9$ y $-R^{9a}$ son $-H$; y $-R^{10}$ es metilo y $-R^{11}$ es $-H$.

5 En ciertas modalidades, $-L^1-$ es de la fórmula (II), en donde X es $-C(R^7R^{7a})-$; X^1 es C; $-X^2-$ es $-C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-$; $=X^3$ es $=O$; $-R^1$ y $-R^{1a}$ son $-H$; $-R^2$ y $-R^{2a}$ son $-H$; $-R^3$ y $-R^{3a}$ son metilo; $-R^7$ es $-NR^{10}-(C=O)-R^{11}$; $-R^{7a}$ es $-H$; $-R^8$, $-R^{8a}$, $-R^9$ y $-R^{9a}$ son $-H$; y $-R^{10}$ es $-H$ y $-R^{11}$ es $-H$.

En ciertas modalidades, $-L^1-$ es de la fórmula (IIab)

10



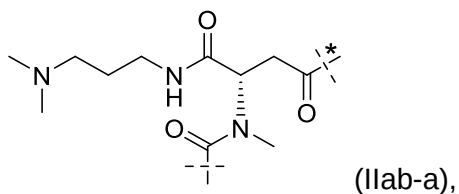
en donde

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de $-D-$; y

la línea discontinua sin marcar indica la unión a $-L^2-$.

En ciertas modalidades, $-L^1-$ es de la fórmula (IIab-a)

15

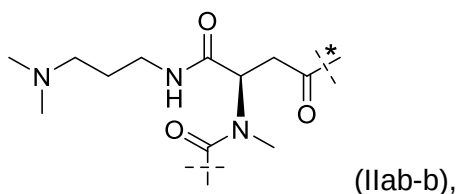


en donde

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de $-D-$; y

la línea discontinua sin marcar indica la unión a $-L^2-$.

En ciertas modalidades, $-L^1-$ es de la fórmula (IIab-b)



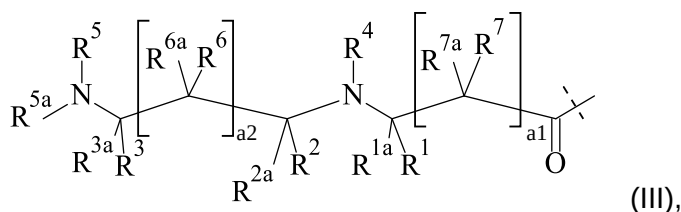
en donde

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de -D-; y

la línea discontinua sin marcar indica la unión a -L²-.

- 5 La porción de la fórmula (IIab), (IIab-a) y (IIab-b) se conecta a -D- mediante un enlace de amida formado por un nitrógeno de un grupo funcional amina y el carbonilo a la izquierda de la línea discontinua marcada con el asterisco.

En ciertas modalidades, -L¹- se describe en WO2016/020373A1. Por consiguiente, en ciertas modalidades, la porción -L¹- es de la fórmula (III):



en donde

la línea discontinua indica la unión a una amina primaria o secundaria o hidroxilo de -D- a través de un enlace de amida o éster, respectivamente;

- 15 -R¹, -R^{1a}, -R², -R^{2a}, -R³ y -R^{3a} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en -H, -C(R⁸R^{8a}R^{8b}), -C(=O)R⁸, -C≡N, -C(=NR⁸)R^{8a}, -CR⁸(=CR^{8a}R^{8b}), -C≡CR⁸ y -T;

-R⁴, -R⁵ y -R^{5a} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en -H, -C(R⁹R^{9a}R^{9b}) y -T;

a1 y a2 son independientemente entre sí 0 o 1;

- 20 cada -R⁶, -R^{6a}, -R⁷, -R^{7a}, -R⁸, -R^{8a}, -R^{8b}, -R⁹, -R^{9a} y -R^{9b} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en -H, halógeno, -CN, -COOR¹⁰, -OR¹⁰, -

$C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10}R^{10a})$, $-S(O)_2N(R^{10}R^{10a})$, $-S(O)N(R^{10}R^{10a})$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-N(R^{10})S(O)_2N(R^{10a}R^{10b})$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10}R^{10a})$,
 $-NO_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10a}$, $-N(R^{10})S(O)_2R^{10a}$, $-N(R^{10})S(O)R^{10a}$,
 $-N(R^{10})C(O)OR^{10a}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$, $-OC(O)N(R^{10}R^{10a})$, $-T$, alquilo de C_{1-20} ,
5 alqueno de C_{2-20} y alquino de C_{2-20} ; en donde $-T$, alquilo de C_{1-20} , alqueno de C_{2-20} y alquino de C_{2-20} se sustituyen opcionalmente con uno o más $-R^{11}$, que son iguales o diferentes y en donde alquilo de C_{1-20} , alqueno de C_{2-20} y alquino de C_{2-20} se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en $-T$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})$ -,
 $-S(O)_2N(R^{12})$ -, $-S(O)N(R^{12})$ -,
10 $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{12})$ -, $-OC(OR^{12})(R^{12a})$ -, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12a})$ - y $-OC(O)N(R^{12})$ -;

cada $-R^{10}$, $-R^{10A}$ y $-R^{10B}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-T$, alquilo de C_{1-20} , alqueno de C_{2-20} y alquino de C_{2-20} ; en donde $-T$, alquilo de C_{1-20} , alqueno de C_{2-20} y alquino de C_{2-20} se sustituyen opcionalmente con uno o más $-R^{11}$, que
 15 son iguales o diferentes y en donde alquilo de C_{1-20} , alqueno de C_{2-20} y alquino de C_{2-20} se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en $-T$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{12})$ -, $-S(O)_2N(R^{12})$ -, $-S(O)N(R^{12})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{12})$ -, $-OC(OR^{12})(R^{12a})$ -, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12a})$ - y $-OC(O)N(R^{12})$ -;

cada T se selecciona independientemente entre sí del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros y heterobiciclilo de 8 a 11 miembros; en donde cada T se sustituye de manera independiente
 20 opcionalmente con uno o más $-R^{11}$, que son iguales o diferentes;

cada $-R^{11}$ se selecciona independientemente entre sí de halógeno, $-CN$, oxo ($=O$), $-COOR^{13}$, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13}R^{13a})$, $-S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$, $-S(O)N(R^{13}R^{13a})$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)R^{13}$,
 25 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13}R^{13a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{13}$, $-N(R^{13})C(O)R^{13a}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$, $-N(R^{13})S(O)R^{13a}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{13a}$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$, $-OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ y alquilo de C_{1-6} ; en donde el alquilo de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

30 cada $-R^{12}$, $-R^{12a}$, $-R^{13}$, $-R^{13a}$ y $-R^{13b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$ y alquilo de C_{1-6} ; en donde el alquilo de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

opcionalmente, uno o más de los pares $-R^1/-R^{1a}$, $-R^2/-R^{2a}$, $-R^3/-R^{3a}$, $-R^6/-R^{6a}$ y $-R^7/-R^{7a}$ se unen conjuntamente con el átomo al cual se unen para formar un cicloalquilo de C_{3-10} o un heterociclilo de 3 a 10 miembros;

5 opcionalmente, uno o más de los pares $-R^1/-R^2$, $-R^1/-R^3$, $-R^1/-R^4$, $-R^1/-R^5$, $-R^1/-R^6$, $-R^1/-R^7$, $-R^2/-R^3$, $-R^2/-R^4$, $-R^2/-R^5$, $-R^2/-R^6$, $-R^2/-R^7$, $-R^3/-R^4$, $-R^3/-R^5$, $-R^3/-R^6$, $-R^3/-R^7$, $-R^4/-R^5$, $-R^4/-R^6$, $-R^4/-R^7$, $-R^5/-R^6$, $-R^5/-R^7$ y $-R^6/-R^7$ se unen conjuntamente con los átomos a los cuales se unen para formar un anillo A;

A se selecciona del grupo que consiste en fenilo; naftilo; indenilo; indanilo; tetralinilo; cicloalquilo de C_{3-10} ; heterociclilo de 3 a 10 miembros; y heterobiciclilo de 8 a 11 miembros;

10 en donde $-L^1-$ se sustituye con al menos un $-L^2-$ y en donde $-L^1-$ se sustituye además opcionalmente.

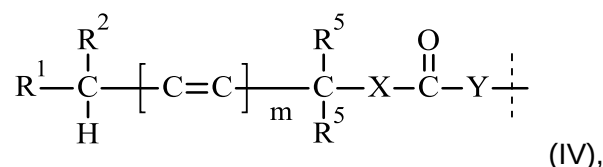
Los sustituyentes adicionales opcionales de $-L^1-$ de la fórmula (III) son en ciertas modalidades como se describió anteriormente.

En ciertas modalidades, $-L^1-$ de la fórmula (III) se sustituye con una porción $-L^2-$.

15 En ciertas modalidades, $-L^1-$ de la fórmula (III) no se sustituye adicionalmente.

En ciertas modalidades $-L^1-$ es como se describe en EP1536334B1, WO2009/009712A1, WO2008/034122A1, WO2009/143412A2, WO2011/082368A2 y US8618124B2, que se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

20 En ciertas modalidades $-L^1-$ es como se describe en US8946405B2 y US8754190B2, que se incorporan por la presente por referencia en su totalidad. Por consiguiente, en ciertas modalidades, $-L^1-$ es de la fórmula (IV):



en donde

25 la línea discontinua indica la unión a -D- y en donde la unión es a través de un grupo funcional de -D- seleccionado del grupo que consiste en -OH, -SH y -NH₂;

m es 0 o 1;

al menos uno o ambos de $-R^1$ y $-R^2$ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ y $-\text{SR}^4$,

uno y solo uno de $-R^1$ y $-R^2$ se selecciona del grupo que consiste en $-\text{H}$, alquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

$-R^3$ se selecciona del grupo que consiste en $-\text{H}$, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^9$ y $-\text{N}(\text{R}^9)_2$;

$-R^4$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada $-R^5$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilalquilo opcionalmente sustituido, alquinilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

$-R^9$ se selecciona del grupo que consiste en $-\text{H}$ y alquilo opcionalmente sustituido;

$-\text{Y}-$ está ausente y $-\text{X}-$ es $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$; o

$-\text{Y}-$ es $-\text{N}(\text{Q})\text{CH}_2-$ y $-\text{X}-$ es $-\text{O}-$;

Q se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

opcionalmente, $-R^1$ y $-R^2$ se pueden unir para formar un anillo de 3 a 8 miembros; y

opcionalmente, ambos $-R^9$ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico;

en donde $-\text{L}^1-$ se sustituye con al menos un $-\text{L}^2-$ y en donde $-\text{L}^1-$ se sustituye además

opcionalmente.

Solo en el contexto de la fórmula (IV), los términos usados tienen el siguiente significado:

5 El término “alquilo”, como se usa en la presente, incluye grupos hidrocarburo saturados lineales, ramificados o cíclicos de 1 a 8 carbonos, o en ciertas modalidades 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

El término “alcoxi” incluye grupos alquilo unidos a oxígeno, que incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi y similares.

10 El término “alquenilo” incluye hidrocarburos insaturados no aromáticos con dobles enlaces carbono-carbono.

El término “alquinilo” incluye hidrocarburos insaturados no aromáticos con triples enlaces carbono-carbono.

15 El término “arilo” incluye grupos hidrocarburo aromáticos de 6 a 18 carbonos, tal como 6 a 10 carbonos, que incluyen grupos tal como fenilo, naftilo y antracenilo. El término “heteroarilo” incluye anillos aromáticos que comprenden 3 a 15 carbonos que contienen al menos un átomo de N, O o S, tal como 3 a 7 carbonos que contienen al menos un átomo de N, O o S, que incluyen grupos tal como pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, quinolilo, indolilo, indenilo y similares.

20 En algún caso, las porciones de alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo se pueden acoplar al resto de la molécula a través de un enlace de alquileo. Bajo aquellas circunstancias, el sustituyente se referirá como alquenilalquilo, alquinilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, lo que indica que una porción de alquileo está entre la porción de alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo y la molécula a la que se acopla el alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo.

25 El término “halógeno” incluye bromo, flúor, cloro y yodo.

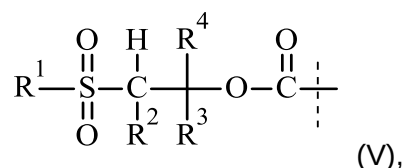
El término “anillo heterocíclico” se refiere a un anillo aromático o no aromático de 4 a 8 miembros que comprende 3 a 7 átomos de carbono y al menos un átomo de N, O o S. Los ejemplos son piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidina y tetrahidrofuranilo, así como los grupos de ejemplo proporcionados para el término “heteroarilo” anteriormente.

Cuando un sistema de anillo se sustituye opcionalmente, los sustituyentes adecuados se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo o un anillo adicional, cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente. Los sustituyentes opcionales en cualquier grupo, inclusive los anteriores, incluyen halo, nitro, ciano, -OR, -SR, -NR₂, -OCOR, -NRCOR, -COOR, -CONR₂, -SOR, -SO₂R, -SONR₂, -SO₂NR₂, en donde cada R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo, o dos grupos R tomados conjuntamente con los átomos a los cuales se unen forman un anillo.

En ciertas modalidades, -L¹- de la fórmula (IV) se sustituye con una porción -L²-.

En ciertas modalidades, -L¹- de la fórmula (IV) no se sustituye adicionalmente.

- 10 En ciertas modalidades -L¹- es como se describe en WO2013/036857A1, que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad. Por consiguiente, en ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (V):



en donde

- 15 la línea discontinua indica la unión a -D- a través de un grupo funcional amina de H-D-AB²;

-R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₆ alquilo lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alcoxi; y -NR⁵₂;

- 20 -R² se selecciona del grupo que consiste de -H; alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; y heteroarilo opcionalmente sustituido;

-R³ se selecciona del grupo que consiste de -H; alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; y heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 25 -R⁴ se selecciona del grupo que consiste de -H; alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada -R⁵ se selecciona independientemente entre sí del grupo que consiste en -H; alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; y heteroarilo opcionalmente sustituido; o cuando se toman juntos dos -R⁵ pueden ser cicloalquilo o cycloheteroalquilo;

5 en donde -L¹- se sustituye con al menos un -L²- y en donde -L¹- se sustituye además opcionalmente.

Solo en el contexto de la fórmula (V), los términos usados tienen el siguiente significado:

10 “Alquilo”, “alquenilo” y “alquinilo” incluyen grupos hidrocarburo lineales, ramificados o cíclicos de 1-8 carbonos o 1-6 carbonos o 1-4 carbonos donde alquilo es un hidrocarburo saturado, alquenilo incluye uno o más dobles enlaces carbono-carbono y alquinilo incluye uno o más triples enlaces carbono-carbono. A menos que se especifique de otro modo, estos contienen 1-6 C.

15 “Arilo” incluye grupos hidrocarburo aromáticos de 6-18 carbonos, tal como 6-10 carbonos, incluyendo grupos tal como fenilo, naftilo y antraceno. “Heteroarilo” incluye anillos aromáticos que comprenden 3-15 carbonos que contienen al menos un átomo de N, O o S, tal como 3-7 carbonos que contienen al menos un átomo de N, O o S, incluyendo grupos tal como pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, estezolilo, isotiazolilo, quinolilo, indolilo, indenilo y similares.

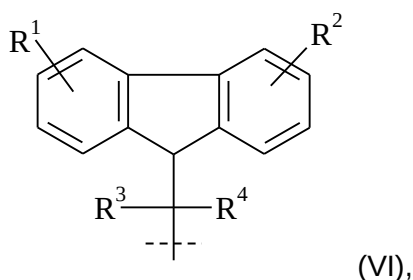
20 El término “sustituido” significa un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo que comprende uno o más grupos sustituyentes en lugar de uno o más átomos de hidrógeno. Los sustituyentes se pueden seleccionar generalmente de halógeno que incluye F, Cl, Br e I; alquilo inferior que incluye lineal, ramificado y cíclico; haloalquilo inferior que incluye fluoroalquilo, cloroalquilo, bromoalquilo y yodoalquilo; OH; alcoxi inferior que incluye lineal, 25 ramificado y cíclico; SH; alquiltio inferior, incluidos lineales, ramificados y cíclicos; amino, alquilamino, dialquilamino, sililo, incluyendo alquilsililo, alcoxisililo y arilsililo; nitro; ciano; carbonilo; ácido carboxílico, éster carboxílico, amida carboxílica, aminocarbonilo; aminoacilo; carbamato; urea; tiocarbamato; tiourea; cetona; sulfona; sulfonamida; arilo, incluido fenilo, naftilo, y antracenilo; heteroarilo incluyendo heteroarilos de 5 miembros incluyendo pirrol, 30 imidazol, furano, tiofeno, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, oxadiazol y tetrazol, heteroarilos de 6 miembros incluida piridina, pirimidina, pirazina y heteroarilos fusionados incluido benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzimidazol, indol, benzotiazol,

benzisoaxazol y benzisotiazol.

En ciertas modalidades, -L¹- de la fórmula (V) se sustituye con una porción -L²-.

En ciertas modalidades, -L¹- de la fórmula (V) no se sustituye adicionalmente.

5 En ciertas modalidades -L¹- es como se describe en US7585837B2, que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad. Por consiguiente, en ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (VI):



en donde

10 la línea discontinua indica la unión a -D- a través de un grupo funcional amina de H-D-AB²;

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, alcarilo, aralquilo, halógeno, nitro, -SO₃H, -SO₂NHR⁵, amino, amonio, carboxilo, PO₃H₂ y OPO₃H₂;

15 R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

en donde -L¹- se sustituye con al menos un -L²- y en donde -L¹- se sustituye además opcionalmente.

20 Los sustituyentes adecuados para las fórmulas (VI) son porciones de alquilo (tal como alquilo de C₁₋₆), alquenilo (tal como alquenilo de C₂₋₆), alquinilo (tal como alquinilo de C₂₋₆), arilo (tal como fenilo), heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo (tal como heterociclo aromático de 4 a 7 miembros) o halógeno.

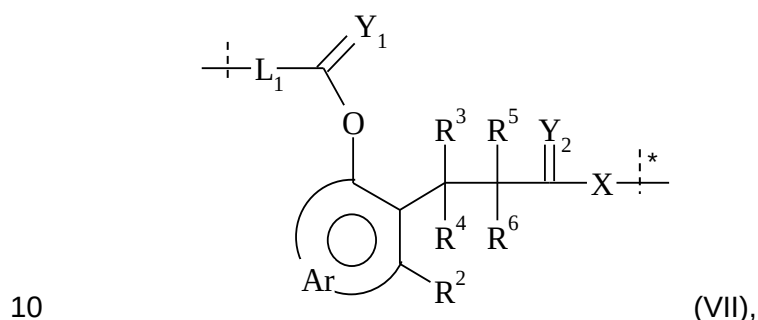
Solo en el contexto de la fórmula (VI), los términos usados tienen el siguiente significado:

Los términos “alquilo”, “alcoxi”, “alcoxialquilo”, “arilo”, “alcarilo” y “aralquilo” significan radicales alquilo de 1-8, tal como 1-4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, y radicales arilo de 6-10 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo y naftilo. El término “halógeno” incluye bromo, flúor, cloro y yodo.

5 En ciertas modalidades, $-L^1-$ de la fórmula (VI) se sustituye con una porción $-L^2-$.

En ciertas modalidades, $-L^1-$ de la fórmula (VI) no se sustituye adicionalmente.

Una modalidad preferida adicional para $-L^1-$ se describe en WO2002/089789A1, que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad. Por consiguiente, una porción preferida $-L^1-$ es de la fórmula (VII):



en donde

la línea discontinua indica la unión a -D- a través de un grupo funcional amina de H-D- AB^2 ;

L_1 es un grupo de enlace bifuncional,

15 Y_1 e Y_2 son independientemente O, S o NR^7 ;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilos de C_{1-6} , alquilos ramificados de C_{3-12} , cicloalquilos de C_{3-8} , alquilos sustituidos de C_{1-6} , cicloalquilos sustituidos de C_{3-8} , arilos, arilos sustituidos, aralquilos, heteroalquilos de C_{1-6} , heteroalquilos sustituidos de C_{1-6} , C_{1-6} alcoxi, fenoxi y heteroalcoxi de

20 C_{1-6} ;

Ar es una porción que cuando se incluye en la fórmula (VII) forma un hidrocarburo aromático multisustituido o un grupo heterocíclico multisustituido;

X es un enlace químico o una porción que se transporta activamente a una célula

diana, una porción hidrófoba o una combinación de los mismos,

y es 0 o 1;

en donde $-L^1-$ se sustituye con al menos un $-L^2-$ y en donde $-L^1-$ se sustituye además opcionalmente.

- 5 Solo en el contexto de la fórmula (VII), los términos usados tienen el siguiente significado:

Se debe entender que el término “alquilo” incluye, por ejemplo, alquilos de C_{1-12} lineales, ramificados, sustituidos, incluyendo alcoxi, cicloalquilos de C_{3-8} o cicloalquilos sustituidos, etc.

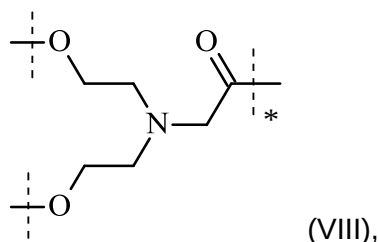
- 10 Se entenderá que el término “sustituido” incluye adicionar o reemplazar uno o más átomos contenidos dentro de un grupo funcional o compuestos con uno o más átomos diferentes.

- Los alquilos sustituidos incluyen carboxialquilos, aminoalquilos, dialquilaminos, hidroxialquilos y mercaptoalquilos; los cicloalquilos sustituidos incluyen porciones tal como 4-
15 clorociclohexilo; los arilos incluyen porciones tal como naftilo; los arilos sustituidos incluyen porciones tal como 3-bromo-fenilo; los aralquilos incluyen porciones tal como toluilo; los heteroalquilos incluyen porciones tal como etiltiofeno; los heteroalquilos sustituidos incluyen porciones tal como 3-metoxitiófono; alcoxi incluye porciones tal como metoxi; y fenoxi incluye porciones tal como 3-nitrofenoxi. Se debe entender que halo- incluye fluoro, cloro, yodo y
20 bromo.

En ciertas modalidades, $-L^1-$ de la fórmula (VII) se sustituye con una porción $-L^2-$.

En ciertas modalidades, $-L^1-$ de la fórmula (VII) no se sustituye adicionalmente.

En ciertas modalidades, $-L^1-$ comprende una subestructura de la fórmula (VIII)



en donde

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de -D- a través de un enlace de amida;

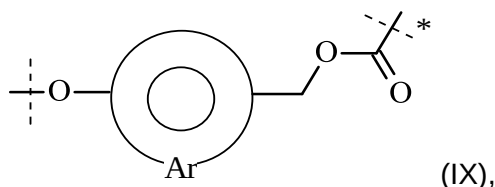
las líneas discontinuas sin marcar indican la unión al resto de -L¹-; y

5 en donde -L¹- se sustituye con al menos un -L²- y en donde -L¹- se sustituye además opcionalmente.

En ciertas modalidades, -L¹- de la fórmula (VIII) se sustituye con una porción -L²-.

En ciertas modalidades, -L¹- de la fórmula (VIII) no se sustituye adicionalmente.

En ciertas modalidades, -L¹- comprende una subestructura de la fórmula (IX)



en donde

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de -D- a través de un enlace de carbamato;

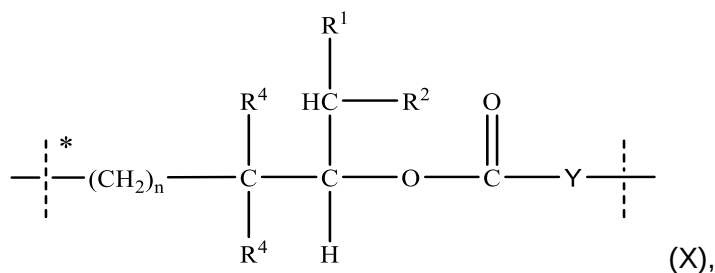
las líneas discontinuas sin marcar indican la unión al resto de -L¹-; y

15 en donde -L¹- se sustituye con al menos un -L²- y en donde -L¹- se sustituye además opcionalmente.

En ciertas modalidades, -L¹- de la fórmula (IX) se sustituye con una porción -L²-.

En ciertas modalidades, -L¹- de la fórmula (IX) no se sustituye adicionalmente.

20 En ciertas modalidades, -L¹- tiene una estructura como se describe en WO2020/206358 A1. Por consiguiente, en ciertas modalidades, la porción -L¹- es de la fórmula (X):



en donde

la línea discontinua sin marcar indica la unión a -D-;

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a -L²-;

5 n es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

-R¹ y -R² son independientemente un grupo de retiro de electrones, alquilo o -H, y en donde al menos uno de -R¹ o -R² es un grupo de retiro de electrones;

10 cada -R⁴ es independientemente alquilo de C₁-C₃ o los dos -R⁴ se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual se unen para formar un anillo de 3 a 6 miembros; y

15 -Y- está ausente cuando -D- es una porción de fármaco conectado a través de una amina, o -Y- es -N(R⁶)CH₂- cuando -D- es una porción de fármaco conectado a través de un fenol, alcohol, tiol, tiofenol, imidazol o amina no básica; en donde -R⁶ es C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

20 En ciertas modalidades, n de la fórmula (X) es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 y 6. En ciertas modalidades, n de la fórmula (X) es un número entero seleccionado de 1, 2 y 3. En ciertas modalidades, n de la fórmula (X) es un número entero de 0, 1, 2 y 3. En ciertas modalidades, n de la fórmula (X) es 1. En ciertas modalidades, n de la fórmula (X) es 2. En ciertas modalidades, n de la fórmula (X) es 3.

25 En ciertas modalidades, el grupo aceptor de electrones de -R¹ y -R² de la fórmula (X) se selecciona del grupo que consiste en -CN; -NO₂; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; alquenoil opcionalmente sustituido; alquiniil opcionalmente sustituido; -COR³, -SOR³ o -SO₂R³, en donde -R³ es -H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente

sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-OR^8$ o $-NR^8_2$, en donde cada $-R^8$ es independientemente $-H$ o alquilo opcionalmente sustituido, o ambos grupos $-R^8$ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico; o $-SR^9$, en donde $-R^9$ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, el grupo aceptor de electrones de $-R^1$ y $-R^2$ de la fórmula (X) es $-CN$. En ciertas modalidades, el grupo aceptor de electrones de $-R^1$ y $-R^2$ de la fórmula (X) es $-NO_2$. En ciertas modalidades, el grupo aceptor de electrones de $-R^1$ y $-R^2$ de la fórmula (X) es arilo opcionalmente sustituido que comprende de 6 a 10 carbonos. En ciertas modalidades, el grupo aceptor de electrones de $-R^1$ y $-R^2$ de la fórmula (X) es fenilo, naftilo o antracenilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, el grupo aceptor de electrones de $-R^1$ y $-R^2$ de la fórmula (X) es heteroarilo opcionalmente sustituido que comprende de 3 a 7 carbonos y que comprende al menos un átomo de N, O o S. En ciertas modalidades, el grupo aceptor de electrones de $-R^1$ y $-R^2$ de la fórmula (X) es pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, quinolilo, indolilo o indenilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, el grupo aceptor de electrones de $-R^1$ y $-R^2$ de la fórmula (X) es alquenilo opcionalmente sustituido que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el grupo aceptor de electrones de $-R^1$ y $-R^2$ de la fórmula (X) es alquinilo opcionalmente sustituido que comprende de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el grupo aceptor de electrones de $-R^1$ y $-R^2$ de la fórmula (X) es $-COR^3$, $-SOR^3$ o $-SO_2R^3$, en donde $-R^3$ es $-H$, alquilo opcionalmente sustituido que comprende 1 a 20 átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-OR^8$ o $-NR^8_2$, en donde cada $-R^8$ es independientemente $-H$ o alquilo opcionalmente sustituido que comprende 1 a 20 átomos de carbono, o ambos grupos $-R^8$ se toman conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen para formar un anillo heterocíclico. En ciertas modalidades, el grupo aceptor de electrones de $-R^1$ y $-R^2$ de la fórmula (X) es $-SR^9$, donde $-R^9$ es alquilo opcionalmente sustituido que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, al menos uno de $-R^1$ o $-R^2$ de la fórmula (X) es $-CN$, $-SOR^3$ o $-SO_2R^3$. En ciertas modalidades, al menos uno de $-R^1$ y $-R^2$ de la fórmula (X) es $-CN$ o $-SO_2R^3$. En ciertas modalidades, al menos uno de $-R^1$ y $-R^2$ de la fórmula (X) es $-CN$ o $-SO_2R^3$, donde $-R^3$ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o $-NR^8_2$. En ciertas modalidades, al menos uno de $-R^1$ y $-R^2$ de la fórmula (X) es $-CN$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$,

(X), en donde n es 2, -R¹ es -SO₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -R² es -H, y -R⁴ es -CH₃. En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (X), en donde n es 2, -R¹ es fenilo sustituido con -SO₂ y -CH₃, -R₂ es -H y -R⁴ es -CH₃.

En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (X), en donde n es 3, -R² es -CN, -R² es -H y -R⁴ es -CH₃. En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (X), en donde n es 3, -R¹ es -SO₂N(CH₃)₂, -R² es -H y -R⁴ es -CH₃. En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (X), en donde n es 3, -R¹ es SO₂CH₃, -R² es -H y -R⁴ es -CH₃. En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (X), en donde n es 3, -R¹ es -SO₂N(CH₂CH₂)₂CHCH₃, -R² es -H y -R⁴ es -CH₃. En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (X), en donde n es 3, -R¹ es fenilo sustituido con -SO₂, -R² es -H y -R⁴ es -CH₃. En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (X), en donde n es 3, -R¹ es fenilo sustituido con -SO₂ y -Cl, -R² es -H y -R⁴ es -CH₃. En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (X), en donde n es 3, -R¹ es -SO₂N(CH₂CH₂)₂O, -R² es -H y -R⁴ es -CH₃. En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (X), en donde n es 3, -R¹ es -SO₂CH(CH₃)₂, -R² es -H y -R⁴ es -CH₃. En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (X), en donde n es 3, -R¹ es -SO₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -R² es -H y -R⁴ es -CH₃. En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (X), en donde n es 3, -R¹ es -SO₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -R² es -H, y -R⁴ es -CH₃. En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (X), en donde n es 3, -R¹ es fenilo sustituido con -SO₂ y -CH₃, -R₂ es -H y -R⁴ es -CH₃.

Solo en el contexto de la fórmula (X), los términos usados tienen el siguiente significado:

El término “alquilo” se refiere a grupos de hidrocarburos saturados lineales, ramificados o cíclicos de 1 a 20, 1 a 12, 1 a 8, 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. En ciertas modalidades, un alquilo es lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo lineales o ramificados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. En ciertas modalidades, un alquilo es cíclico. Los ejemplos de grupos alquilo cíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentadienilo y ciclohexilo.

El término “alcoxi” se refiere a grupos alquilo unidos a oxígeno, que incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclopropoxi y ciclobutoxi.

El término “alquenilo” se refiere a hidrocarburos insaturados no aromáticos con dobles enlaces carbono-carbono y 2 a 20, 2 a 12, 2 a 8, 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono.

El término “alquinilo” se refiere a hidrocarburos insaturados no aromáticos con triples enlaces carbono-carbono y 2 a 20, 2 a 12, 2 a 8, 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono.

El término “arilo” se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos de 6 a 18 carbonos, preferentemente 6 a 10 carbonos, que incluyen grupos tal como fenilo, naftilo y antraceno. El término “heteroarilo” se refiere a anillos aromáticos que comprenden 3 a 15 carbonos que comprenden al menos un átomo de N, O o S, preferentemente 3 a 7 carbonos que comprenden al menos un átomo de N, O o S, que incluyen grupos tal como pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, quinolilo, indolilo e indenilo.

En ciertas modalidades, las porciones de alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo se pueden acoplar al resto de la molécula a través de un enlace de alquilo. Bajo aquellas circunstancias, el sustituyente se referirá como alquenilalquilo, alquinilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, lo que indica que una porción de alquileo está entre la porción de alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo y la molécula a la que se acopla el alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo.

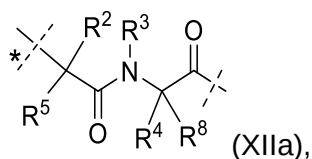
El término “halógeno” o “halo” se refiere a bromo, flúor, cloro y yodo.

El término “anillo heterocíclico” o “heterociclilo” se refiere a un anillo aromático o no aromático de 3 a 15 miembros que comprende al menos un átomo de N, O o S. Los ejemplos incluyen piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidina y tetrahidrofuranilo, así como los grupos de ejemplo proporcionados para el término “heteroarilo” anteriormente. En ciertas modalidades, un anillo heterocíclico o heterociclilo es no aromático. En ciertas modalidades, un anillo heterocíclico o heterociclilo es aromático.

El término “opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo que puede estar no sustituido o sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) de los sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes. Los ejemplos de sustituyentes incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, -CN, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -NR^{aa}R^{bb}, -NO₂, -C=NH(OR^{aa}), -C(O)R^{aa}, -OC(O)R^{aa}, -C(O)OR^{aa}, -C(O)NR^{aa}R^{bb}, -OC(O)NR^{aa}R^{bb}, -NR^{aa}C(O)R^{bb}, -NR^{aa}C(O)OR^{bb}, -S(O)R^{aa}, -S(O)₂R^{aa}, -NR^{aa}S(O)R^{bb}, -C(O)NR^{aa}S(O)R^{bb}, -NR^{aa}S(O)₂R^{bb}, -C(O)NR^{aa}S(O)₂R^{bb}, -S(O)NR^{aa}R^{bb}, -S(O)₂NR^{aa}R^{bb}, -P(O)(OR^{aa})(OR^{bb}), heterociclilo, heteroarilo o arilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituyen cada uno independientemente opcionalmente por -R^{cc}, en donde -R^{aa} y -R^{bb} son cada uno independientemente -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo, o -R^{aa} y -R^{bb} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un heterociclilo, que

se sustituye opcionalmente por alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi o -CN, y en donde: cada $-R^{cc}$ es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -CN o $-NO_2$.

5 En ciertas modalidades, $-L^1$ tiene una estructura como se describe en la fórmula I de WO2021/242756 A1. Por consiguiente, en ciertas modalidades, la porción $-L^1$ es de la fórmula (XIIa):



en donde

la línea discontinua sin marcar indica la unión a -D-;

10 la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a $-L^2$ -;

$-R^2$, $-R^4$ y $-R^8$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H o alquilo de C_{1-4} ;

$-R^3$ es alquilo de C_{1-4} o $-R^3$ y $-R^4$ junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros;

15 $-R^5$ es $-NH_2$;

con la condición de que cuando $-R^4$ y $-R^3$ junto con los átomos a los cuales se unen a partir de un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros $-R^2$ no sea -H; y

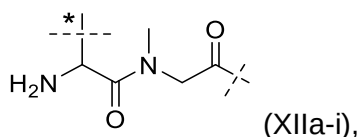
en donde el $-L^1$ - de la fórmula (XIIa) está opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, tanto $-R^4$ como $-R^8$ de la fórmula (XIIa) son -H.

20 En ciertas modalidades, $-R^3$ es metilo. En ciertas modalidades, $-R^3$ es -H.

En ciertas modalidades, $-R^2$ es -H.

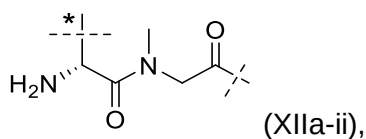
En ciertas modalidades, $-L^1$ - es de la fórmula (XIIa-i)



la línea discontinua sin marcar indica la unión a -D-; y

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a -L²-.

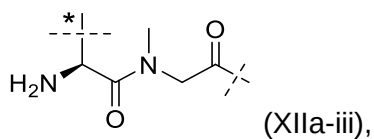
En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (XIIa-ii)



la línea discontinua sin marcar indica la unión a -D-; y

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a -L²-.

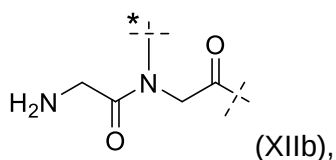
En ciertas modalidades, -L¹- es de la fórmula (XIIa-iii)



la línea discontinua sin marcar indica la unión a -D-; y

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a -L²-.

En ciertas modalidades, -L¹- tiene una estructura como se describe en la fórmula II de WO2022/096636 A1. Por consiguiente, en ciertas modalidades, la porción -L¹- es de la fórmula (XIIb):



en donde

la línea discontinua sin marcar indica la unión a -D-; y

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a -L²-.

En ciertas modalidades, -L²- está ausente.

En ciertas modalidades, -L²- es una porción separadora, en particular seleccionada del grupo que consiste en -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{y1})-, -S(O)₂N(R^{y1})-, -S(O)N(R^{y1})-, -S(O)₂-,

-S(O)-, -N(R^{y1})S(O)₂N(R^{y1a})-, -S-, -N(R^{y1})-, -OC(OR^{y1})(R^{y1a})-, -N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-, -OC(O)N(R^{y1})-, alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀; en donde -T-, alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo e C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀ se sustituyen opcionalmente con uno o más -R^{y2}, que son iguales o diferentes y en donde alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀ se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{y3})-, -S(O)₂N(R^{y3})-, -S(O)N(R^{y3})-, -S(O)₂-,

-S(O)-, -N(R^{y3})S(O)₂N(R^{y3a})-, -S-, -N(R^{y3})-, -OC(OR^{y3})(R^{y3a})-, -N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})- y -OC(O)N(R^{y3})-;

-R^{y1} y -R^{y1a} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en -H, -T, alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀; en donde -T, alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀ se sustituyen opcionalmente con uno o más -R^{y2}, que son iguales o diferentes, y en donde alquilo de C₁₋₅₀, alquenilo de C₂₋₅₀ y alquinilo de C₂₋₅₀ se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R^{y4})-, -S(O)₂N(R^{y4})-, -S(O)N(R^{y4})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{y4})S(O)₂N(R^{y4a})-, -S-, -N(R^{y4})-, -OC(OR^{y4})(R^{y4a})-, -N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})- y -OC(O)N(R^{y4})-;

cada T se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterobiciclilo de 8 a 11 miembros, carbopolíciclilo de 8 a 30 miembros y heteropolíciclilo de 8 a 30 miembros; en donde cada T se sustituye independientemente opcionalmente con uno o más -R^{y2}, que son iguales o diferentes;

cada -R^{y2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, oxo (=O), -COOR^{y5}, -OR^{y5}, -C(O)R^{y5}, -C(O)N(R^{y5}R^{y5a}), -S(O)₂N(R^{y5}R^{y5a}), -S(O)N(R^{y5}R^{y5a}), -S(O)₂R^{y5}, -S(O)R^{y5}, -N(R^{y5})S(O)₂N(R^{y5a}R^{y5b}), -SR^{y5}, -N(R^{y5}R^{y5a}), -NO₂, -OC(O)R^{y5}, -N(R^{y5})C(O)R^{y5a}, -N(R^{y5})S(O)₂R^{y5a}, -N(R^{y5})S(O)R^{y5a}, -N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}, -N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b}), -OC(O)N(R^{y5}R^{y5a}) y alquilo de C₁₋₆; en donde el alquilo de C₁₋₆ se

sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes; y

cada $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$ y $-R^{y5b}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-H$ y alquilo de C_{1-6} , en donde el alquilo de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes.

5 En ciertas modalidades $-L^2$ se selecciona de $-T$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{y1})$ -, $-S(O)_2N(R^{y1})$ -, $-S(O)N(R^{y1})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{y1})$ -, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})$ -, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})$ -, $-OC(O)N(R^{y1})$ -, alquilo de C_{1-50} , alqueno de C_{2-50} y alquino de C_{2-50} ; en donde $-T$ -, alquilo de C_{1-20} , alqueno de C_{2-20} y alquino de C_{2-20} se sustituyen opcionalmente con uno o más $-R^{y2}$, que son iguales o diferentes y en donde
10 alquilo de C_{1-20} , alqueno de C_{2-20} y alquino de C_{2-20} se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en $-T$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{y3})$ -,
, $-S(O)_2N(R^{y3})$ -, $-S(O)N(R^{y3})$ -,
 $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{y3})$ -, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})$ -, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})$ - y $-OC(O)N(R^{y3})$ -;

15 $-R^{y1}$ y $-R^{y1a}$ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en $-H$, $-T$, alquilo de C_{1-10} , alqueno de C_{2-10} y alquino de C_{2-10} ; en donde $-T$, alquilo de C_{1-10} , alqueno de C_{2-10} y alquino de C_{2-10} se sustituyen opcionalmente con uno o más $-R^{y2}$, que son iguales o diferentes, y en donde alquilo de C_{1-10} , alqueno de C_{2-10} y alquino de C_{2-10} se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en $-T$ -, $-C(O)O$ -,
20 $-O$ -, $-C(O)$ -,
 $-C(O)N(R^{y4})$ -, $-S(O)_2N(R^{y4})$ -, $-S(O)N(R^{y4})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{y4})S(O)_2N(R^{y4a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{y4})$ -, $-OC(OR^{y4})(R^{y4a})$ -, $-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})$ - y $-OC(O)N(R^{y4})$ -;

cada T se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros,
25 heterobicyclilo de 8 a 11 miembros, carbopoliciclilo de 8 a 30 miembros y heteropoliciclilo de 8 a 30 miembros; en donde cada T se sustituye independientemente opcionalmente con uno o más $-R^{y2}$, que son iguales o diferentes;

$-R^{y2}$ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, oxo ($=O$), $-COOR^{y5}$, $-OR^{y5}$, $-C(O)R^{y5}$, $-C(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)N(R^{y5}R^{y5a})$,
30 $-S(O)_2R^{y5}$, $-S(O)R^{y5}$, $-N(R^{y5})S(O)_2N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-SR^{y5}$, $-N(R^{y5}R^{y5a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{y5}$,
 $-N(R^{y5})C(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)_2R^{y5a}$, $-N(R^{y5})S(O)R^{y5a}$, $-N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}$,
 $-N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b})$, $-OC(O)N(R^{y5}R^{y5a})$ y alquilo de C_{1-6} ; en donde el alquilo de C_{1-6} se

sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes; y

cada $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$ y $-R^{y5b}$ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en $-H$ y alquilo de C_{1-6} ; en donde el alquilo de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes.

- 5 En ciertas modalidades $-L^2$ se selecciona del grupo que consiste en $-T$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -,
,
 $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{y1})$ -, $-S(O)_2N(R^{y1})$ -, $-S(O)N(R^{y1})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -,
 $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{y1})$ -, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})$ -, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})$ -, $-OC(O)N(R^{y1})$ -,
10 alquilo de C_{1-50} , alqueno de C_{2-50} y alquino de C_{2-50} ; en donde $-T$ -, alquilo de C_{1-50} , alqueno de C_{2-50} y alquino de C_{2-50} se sustituyen opcionalmente con uno o más $-R^{y2}$, que son iguales o diferentes y en donde alquilo de C_{1-50} , alqueno de C_{2-50} y alquino de C_{2-50} se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en $-T$ -, $-C(O)O$ -,
 $-O$ -, $-C(O)$ -,
 $-C(O)N(R^{y3})$ -, $-S(O)_2N(R^{y3})$ -, $-S(O)N(R^{y3})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})$ -,
15 $-S$ -, $-N(R^{y3})$ -, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})$ -, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})$ - y $-OC(O)N(R^{y3})$ -;

$-R^{y1}$ y $-R^{y1a}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-H$ -, $-T$ -, alquilo de C_{1-10} , alqueno de C_{2-10} y alquino de C_{2-10} ;

- cada T se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo de C_{3-10} , heterociclico de 3 a 10 miembros,
20 heterobis(ciclico) de 8 a 11 miembros, carbopoliciclico de 8 a 30 miembros y heteropoliciclico de 8 a 30 miembros;

cada $-R^{y2}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo de C_{1-6} ; y

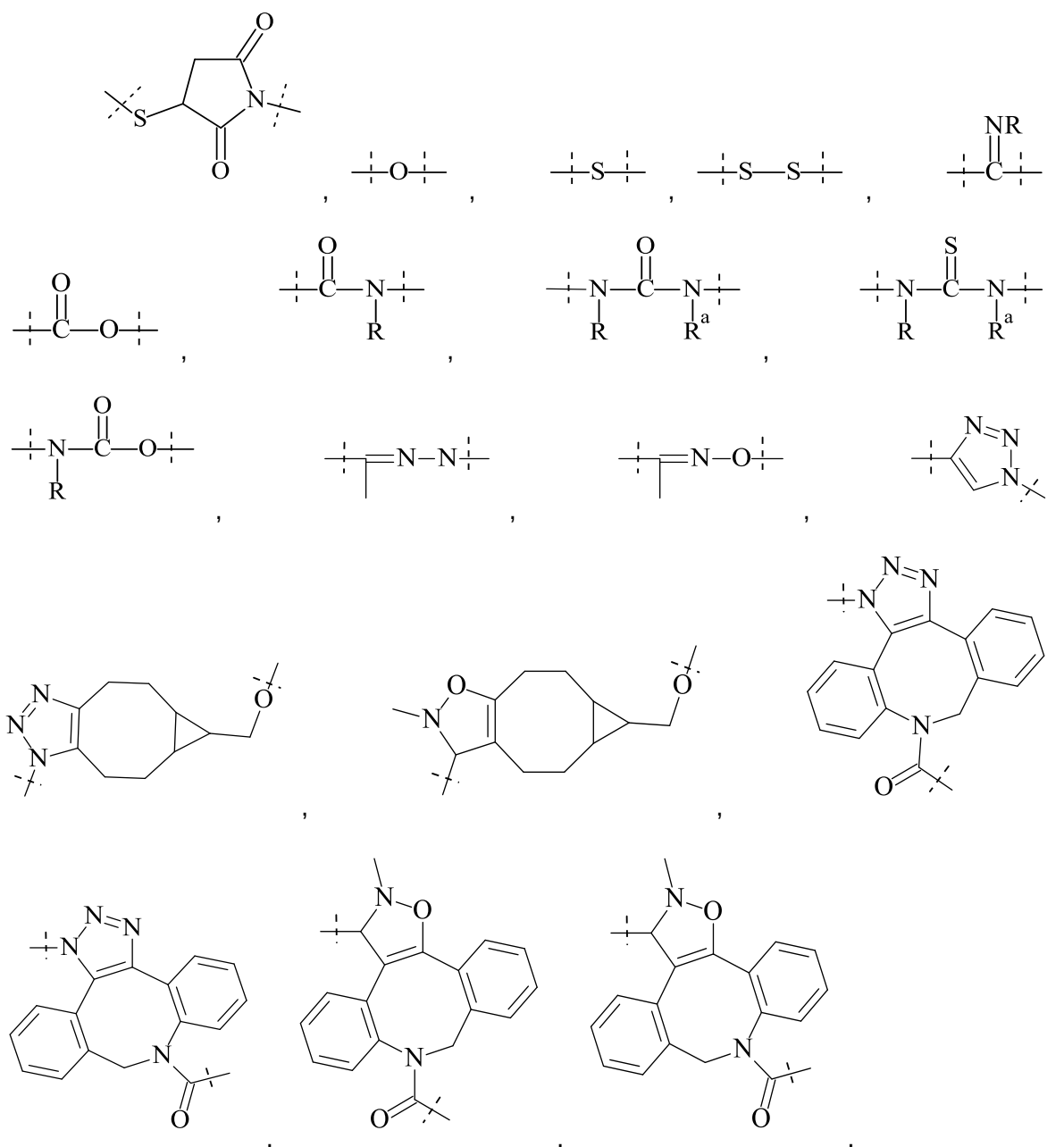
- cada $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$ y $-R^{y5b}$ se seleccionan independientemente entre
25 sí del grupo que consiste en $-H$ y alquilo de C_{1-6} ; en donde el alquilo de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes.

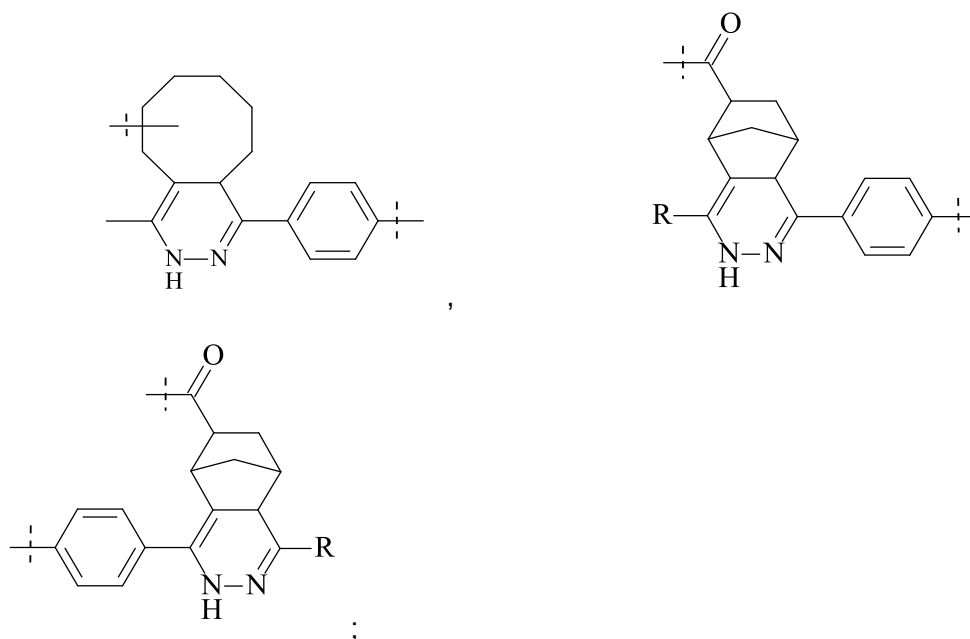
- En ciertas modalidades, $-L^2$ es una cadena de alquilo de C_{1-20} , que se interrumpe opcionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente de $-O$ -, $-S$ -, $-T$ - y $-C(O)N(R^{y1})$ -, y cuya cadena de alquilo de C_{1-20} se sustituye opcionalmente con uno o más
30 grupos seleccionados independientemente de $-OH$ -, $-T$ y $-C(O)N(R^{y6}R^{y6a})$; en donde $-R^{y1}$ -, $-R^{y6}$ -, $-R^{y6a}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-4} y en

donde T se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo de C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterobiciclilo de 8 a 11 miembros, carbopoliciclilo de 8 a 30 miembros y heteropoliciclilo de 8 a 30 miembros.

En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular en el intervalo de 14 g/mol a 750 g/mol.

En ciertas modalidades, -L²- comprende una porción seleccionada de





en donde

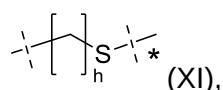
- R y -R^a se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en -H,
- 5 metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 3,3-dimetilpropilo.

En ciertas modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de 1 a 20 átomos. En ciertas modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de 2 a 10 átomos.

- 10 En ciertas modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de al menos 35 átomos. En ciertas modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de al menos 50 átomos. En ciertas modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de al menos 75 átomos. En ciertas modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de al menos 100 átomos. En ciertas modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de al menos 150 átomos. En ciertas
- 15 modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de al menos 200 átomos. En ciertas modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de al menos 250 átomos. En ciertas modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de al menos 300 átomos. En ciertas modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de como máximo 3000 átomos. En ciertas modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de como máximo 2500 átomos. En ciertas
- 20 modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de como máximo 2000 átomos. En ciertas modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena de como máximo 1500 átomos. En ciertas modalidades, -L²- tiene una longitud de cadena que varía de 35 a 3000 átomos. En ciertas

modalidades, $-L^2-$ tiene una longitud de cadena que varía de 50 a 2500 átomos. En ciertas modalidades, $-L^2-$ tiene una longitud de cadena que varía de 75 a 2000 átomos. En ciertas modalidades, $-L^2-$ tiene una longitud de cadena que varía de 100 a 1500 átomos. En ciertas modalidades, $-L^2-$ tiene una longitud de cadena que varía de 125 a 1000 átomos.

5 En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI)



en donde

la línea discontinua sin marcar indica la unión a $-L^1-$;

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a $-AB^1$;

10 h es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16.

En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 1. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 2. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 3. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 4. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 5. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 6. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 7. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 8. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 9. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 10. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 11. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 12. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 13. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 14. En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XI) y h es 15.

En ciertas modalidades, $-L^2-$ tiene un peso molecular de al menos 450 Da. En ciertas modalidades, $-L^2-$ tiene un peso molecular de al menos 1 kDa. En ciertas modalidades, $-L^2-$ tiene un peso molecular de al menos 1,5 kDa. En ciertas modalidades, $-L^2-$ tiene un peso molecular de al menos 2 kDa. En ciertas modalidades, $-L^2-$ tiene un peso molecular de al menos 2,5 kDa. En ciertas modalidades, $-L^2-$ tiene un peso molecular de al menos 3 kDa. En ciertas modalidades, $-L^2-$ tiene un peso molecular de al menos 3,5 kDa. En ciertas modalidades, $-L^2-$ tiene un peso molecular de al menos 4 kDa. En ciertas modalidades, $-L^2-$ tiene un peso molecular de al menos 5 kDa. En ciertas modalidades, $-L^2-$ tiene un peso

molecular máximo de 160 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular máximo de 120 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular máximo de 100 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular máximo de 80 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular máximo de 70 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular máximo de 60 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular máximo de 50 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular máximo de 40 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 450 Da. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 1 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 1,5 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 2 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 2,5 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 3 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 3,5 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 4 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 4,5 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 5 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 5,5 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 6 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 6,5 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 7 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 7,5 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 8 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 8,5 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 9 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 9,5 kDa. En ciertas modalidades, -L²- tiene un peso molecular de aproximadamente 10 kDa.

En ciertas modalidades, -L²- comprende una porción polimérica, lo que significa que comprende al menos una porción polimérica. Se entiende que si -L²- comprende una porción de polímero, los pesos moleculares mínimo y máximo proporcionados anteriormente se aplican a esta porción de polímero y si -L²- comprende más de una porción de polímero, los pesos moleculares mínimo y máximo proporcionados anteriormente se refieren al peso molecular mínimo y máximo de todas las porciones de polímero juntas.

En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de -L²- tienen un radio de Flory de al menos 1,2 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de -

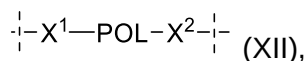
ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^2-$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 5,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^2-$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 6 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^2-$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 6,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^2-$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 7 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^2-$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 8,5 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^2-$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 9 nm. En ciertas modalidades, la una o más porciones de polímero de $-L^2-$ tienen un radio de Flory de aproximadamente 10 nm. Se entiende que si $-L^2-$ comprende una porción de polímero, el radio de Flory proporcionado anteriormente se aplica a esta porción de polímero y si $-L^2-$ comprende más de una porción de polímero, el radio de Flory proporcionado anteriormente se refiere al radio de Flory de todas las porciones de polímero juntas.

$-L^2-$ comprende una o más porciones de polímero, tal como porciones de polímero seleccionadas del grupo que consiste en poli(2-metacrilatoil-oxietil fosfoilcolinas), poli(ácidos acrílicos), poli(acrilatos), poli(acrilamidas), polímeros poli(alquiloxi), poli(amidas), poli(amidoaminas), poli(aminoácidos), poli(anhídridos), poli(aspartamidas), poli(ácidos butíricos), poli(ácidos glicólicos), tereftalatos de polibutileno, poli(caprolactonas), poli(carbonatos), poli(cianoacrilatos), poli(dimetilacrilamidas), poli(ésteres), poli(etilenos), poli(etilenglicoles), poli(óxidos de etileno), poli(fosfatos de etilo), poli(etiloxazolininas), poli(ácidos glicólicos), poli(acrilatos de hidroxietilo), poli(hidroxietil-oxazolininas), poli(hidroximetacrilatos), poli(hidroxipropilmetacrilamidas), poli(hidroxipropilmetacrilatos), poli(hidroxipropiloxazolininas), poli(iminocarbonatos), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos láctico-co-glicólicos), poli(metacrilamidas), poli(metacrilatos), poli(metiloxazolininas), poli(organofosfacenos), poli(ortoésteres), poli(oxazolininas), poli(propilenglicoles), poli(siloxanos), poli(uretanos), poli(alcoholes vinílicos), poli(vinilaminas), poli(vinilmetiléteres), poli(vinilpirrolidonas), siliconas, celulosas, carbometilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, quitinas, quitosanos, dextranos, dextrinas, gelatinas, ácidos hialurónicos y derivados, ácidos hialurónicos funcionalizados, alginato, mananos, pectinas, ramnagalacturonanos, almidones, almidones de hidroxialquilo, almidones de hidroxietilo y otros polímeros basados en carbohidratos, xilanos y copolímeros de los mismos.

En ciertas modalidades, $-L^2-$ comprende un polímero basado en PEG. En ciertas modalidades, $-L^2-$ comprende un polímero basado en ácido hialurónico. En ciertas modalidades, $-L^2-$ comprende un polímero de bobina aleatoria. En ciertas modalidades, $-L^2-$

comprende un polímero de polisarcosina.

En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XII)



en donde

- 5 $-X^1-$ y $-X^2-$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-T-$, $-C(O)O-$,
,
 $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2N(R^{y1})-$, $-S(O)N(R^{y1})-$, $-S(O)_2-$,
 $-S(O)-$, $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})-$, $-S-$, $-N(R^{y1})-$, $-OC(OR^{y1})(R^{y1a})-$, $-N(R^{y1})C(O)N(R^{y1a})-$,
 $-OC(O)N(R^{y1})-$, alquilo de C_{1-20} , alquenilo de C_{2-20} y alquinilo de C_{2-20} ; en donde $-T-$, alquilo de
10 C_{1-20} , alquenilo de C_{2-20} y alquinilo de C_{2-20} se sustituyen opcionalmente con uno o más $-R^{y2}$,
que son iguales o diferentes y en donde alquilo de C_{1-20} , alquenilo de C_{2-20} y alquinilo de C_{2-20}
se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste
en $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2N(R^{y3})-$, $-S(O)N(R^{y3})-$, $-S(O)_2-$,
 $-S(O)-$, $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$, $-S-$, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ y
15 $-OC(O)N(R^{y3})-$;

- $-R^{y1}$ y $-R^{y1a}$ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en $-H$,
 $-T$, alquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{2-10} y alquinilo de C_{2-10} ; en donde $-T$, alquilo de C_{1-10} , alquenilo
 C_{2-10} y alquinilo de C_{2-10} se sustituyen opcionalmente con uno o más $-R^{y2}$, que son iguales o
diferentes, y en donde alquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{2-10} y alquinilo de C_{2-10} se interrumpen
20 opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en $-T-$, $-C(O)O-$,
 $-O-$, $-C(O)-$,
 $-C(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2N(R^{y4})-$, $-S(O)N(R^{y4})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{y4})S(O)_2N(R^{y4a})-$, $-S-$,
 $-N(R^{y4})-$, $-OC(OR^{y4})(R^{y4a})-$, $-N(R^{y4})C(O)N(R^{y4a})-$ y $-OC(O)N(R^{y4})-$;

- cada T se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo,
25 indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros,
heterobiciclilo de 8 a 11 miembros, carbopoliciclilo de 8 a 30 miembros y heteropoliciclilo de 8
a 30 miembros; en donde cada T se sustituye independientemente opcionalmente con uno o
más $-R^{y2}$, que son iguales o diferentes;

- $-R^{y2}$ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, oxo ($=O$), $-COOR^{y5}$,
30 OR^{y5} , $-C(O)R^{y5}$, $-C(O)N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)_2N(R^{y5}R^{y5a})$, $-S(O)N(R^{y5}R^{y5a})$,

-S(O)₂R^{y5}, -S(O)R^{y5}, -N(R^{y5})S(O)₂N(R^{y5a}R^{y5b}), -SR^{y5}, -N(R^{y5}R^{y5a}), -NO₂, -OC(O)R^{y5}, -N(R^{y5})C(O)R^{y5a}, -N(R^{y5})S(O)₂R^{y5a}, -N(R^{y5})S(O)R^{y5a}, -N(R^{y5})C(O)OR^{y5a}, -N(R^{y5})C(O)N(R^{y5a}R^{y5b}), -OC(O)N(R^{y5}R^{y5a}) y alquilo de C₁₋₆; en donde el alquilo de C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

- 5 cada -R^{y3}, -R^{y3a}, -R^{y4}, -R^{y4a}, -R^{y5}, -R^{y5a} y -R^{y5b} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en -H y alquilo de C₁₋₆; en donde el alquilo de C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes; y

-POL- es una porción polimérica.

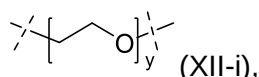
- 10 En ciertas modalidades, -X¹- y -X²- de la fórmula (XII) se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₂₀, alquenilo de C₂₋₂₀ y alquinilo de C₂₋₂₀; en donde -T-, alquilo de C₁₋₂₀, alquenilo de C₂₋₂₀ y alquinilo de C₂₋₂₀ se sustituyen opcionalmente con uno o más -R^{y2}, que son iguales o diferentes y en donde alquilo de C₁₋₂₀, alquenilo de C₂₋₂₀ y alquinilo de C₂₋₂₀ se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, 15 -C(O)N(R^{y3})-, -S-, -N(R^{y3})-, -OC(OR^{y3})(R^{y3a})-, -N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})- y -OC(O)N(R^{y3})-;

cada T se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicilo de 3 a 10 miembros; en donde cada T se sustituye independientemente opcionalmente con uno o más -R^{y2}, que son iguales o diferentes;

- 20 -R^{y2} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, oxo (=O) y alquilo de C₁₋₆; en donde el alquilo de C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes; y

- 25 cada -R^{y3}, -R^{y3a}, -R^{y4}, -R^{y4a}, -R^{y5}, -R^{y5a} y -R^{y5b} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en -H y alquilo de C₁₋₆; en donde el alquilo de C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes.

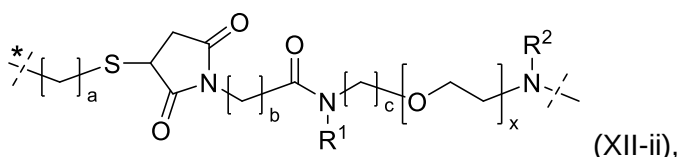
En ciertas modalidades, -POL- de la fórmula (XII) es de la fórmula (XII-i).



en donde

En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es 2. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 22. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 45. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 68. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 91. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 113. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 136. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 160. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 182. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 204. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 227. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 250. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 340. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 455. En ciertas modalidades, y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 910.

En ciertas modalidades, $-L^2-$ es de la fórmula (XII-ii)



en donde

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a $-L^1-$;

la línea discontinua sin marcar indica la unión a $-AB^1$;

a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15;

b es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15;

c es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15;

x varía de 2 a 1000;

$-R^1$ y $-R^2$ son independientes entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en $-H$ y alquilo de C_{1-6} .

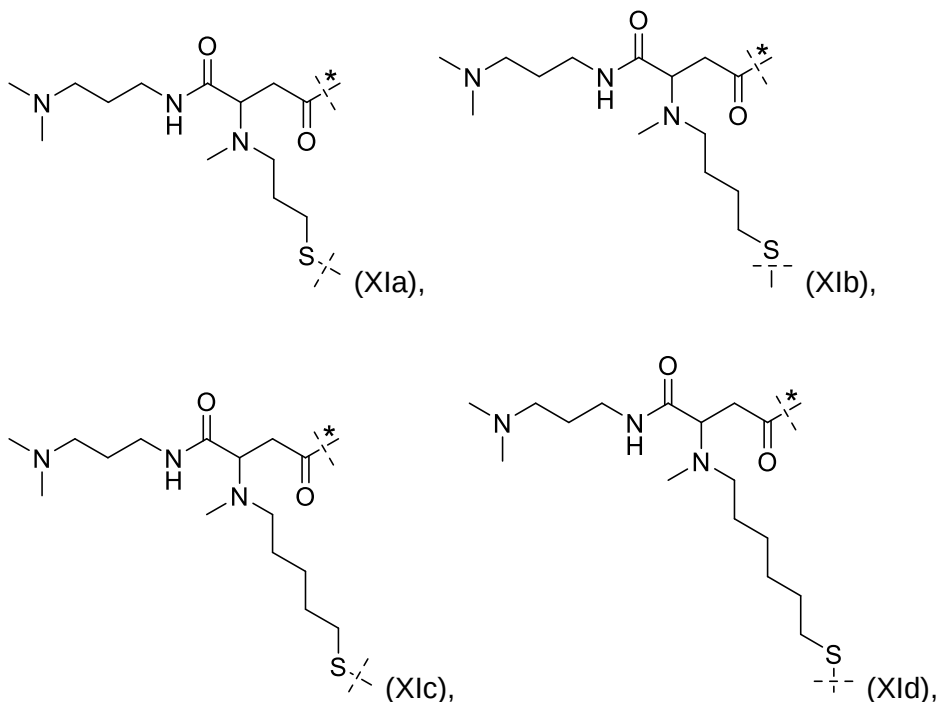
En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es 2. En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 22. En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 45. En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 68.

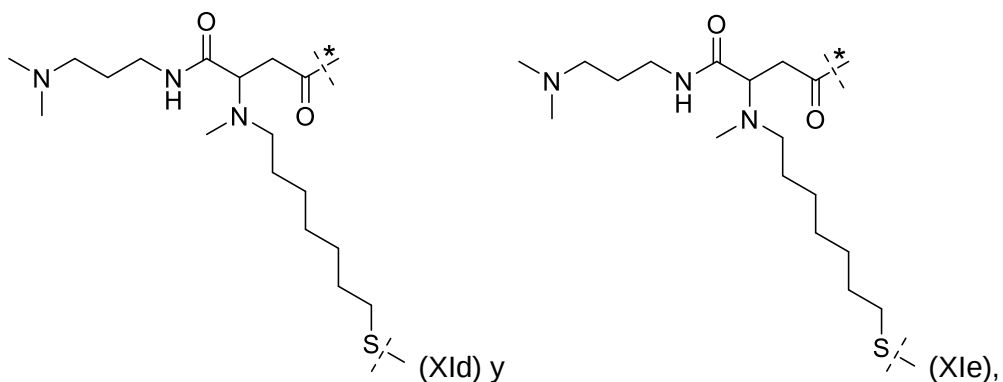
En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 91. En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 113. En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 136. En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 160. En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 182. En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 204. En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 227. En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 250. En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 340. En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 455. En ciertas modalidades, x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 910.

10 En ciertas modalidades, a de la fórmula (XII-ii) es 5, b de la fórmula (XII-ii) es 2, c de la fórmula (XII-ii) es 2, y tanto $-R^1$ como $-R^2$ de la fórmula (XII-ii) son $-H$.

En ciertas modalidades, las porciones de unión a albúmina de un compuesto divulgado en la presente se unen a una albúmina, tal como a través de diferentes dominios de unión. De manera adecuada, las porciones de unión a albúmina de un compuesto divulgado en la
15 presente se unen a al menos dos albúminas, tal como a dos albúminas.

En ciertas modalidades, $-L^1-L^2-$ se selecciona del grupo que consiste





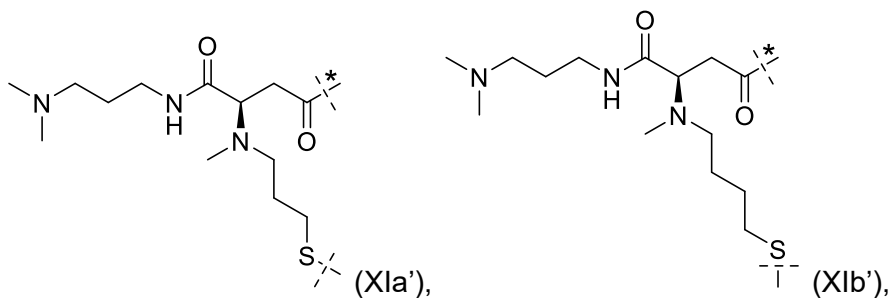
en donde

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de -D-; y

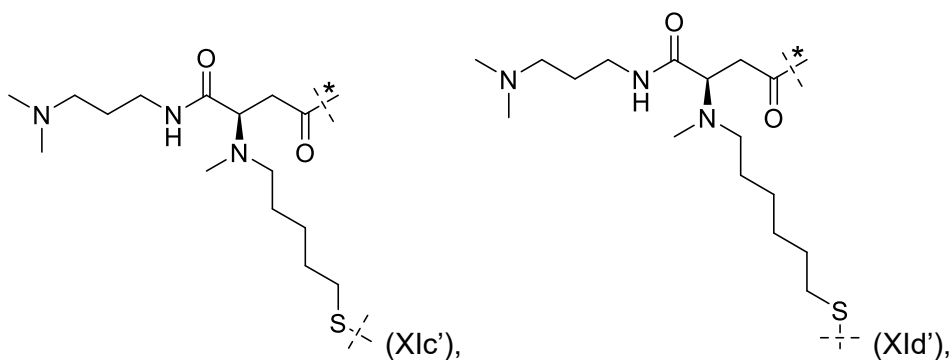
la línea discontinua sin marcar indica la unión a -AB¹.

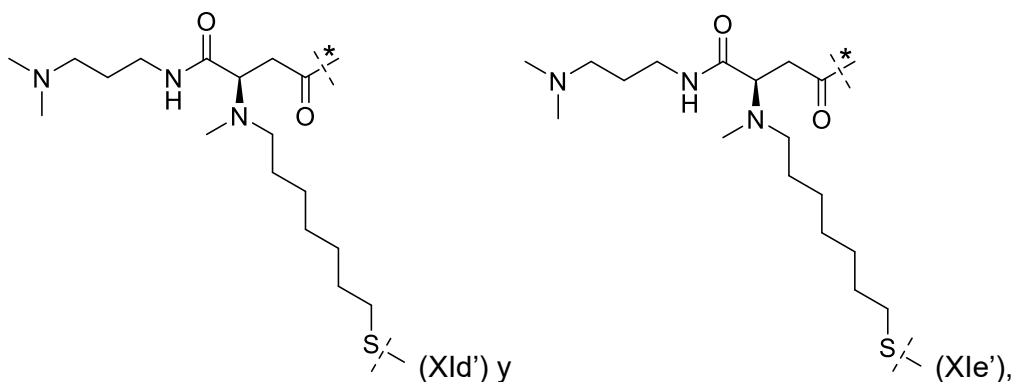
- 5 En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIa). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIb). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIc). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XId). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIe). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIe).

En ciertas modalidades, -L¹-L²- se selecciona del grupo que consiste



10





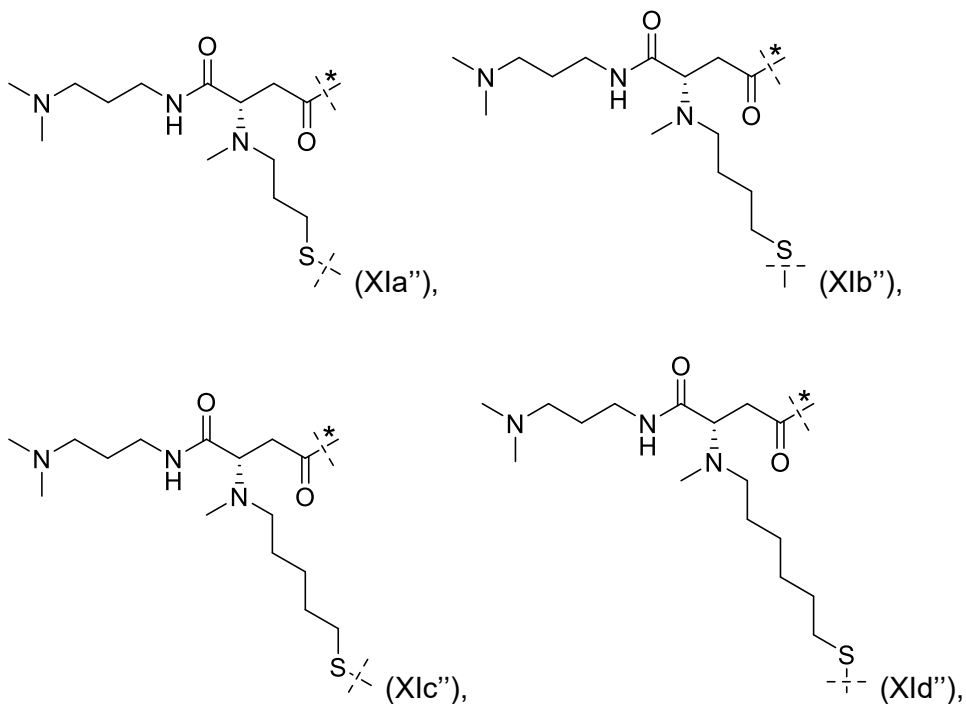
en donde

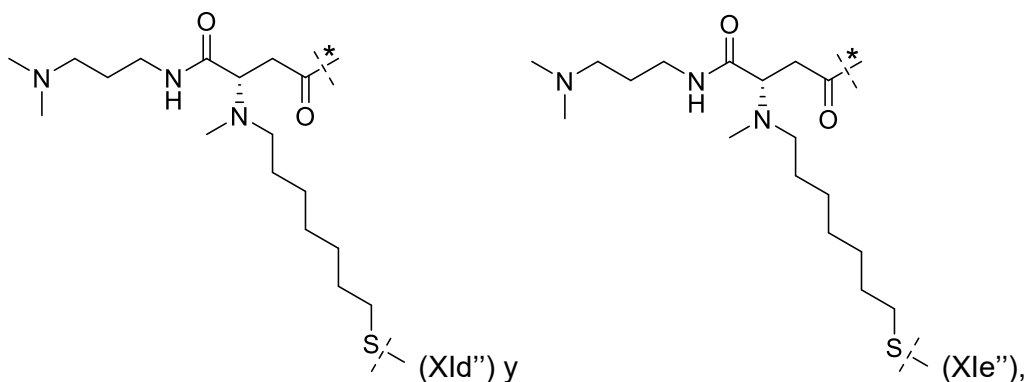
la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de -D-; y

la línea discontinua sin marcar indica la unión a -AB¹.

- 5 En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xia'). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xlb'). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xlc'). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XId'). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIe'). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIf').

En ciertas modalidades, -L¹-L²- se selecciona del grupo que consiste





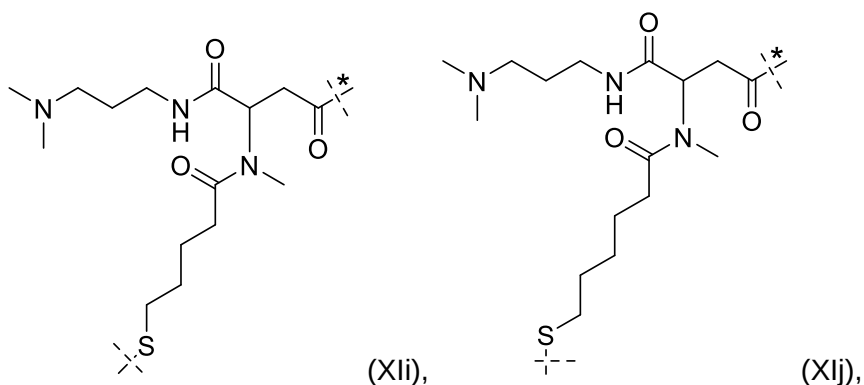
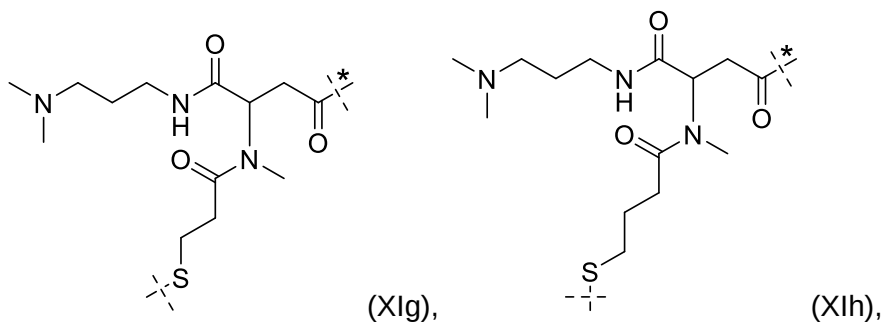
en donde

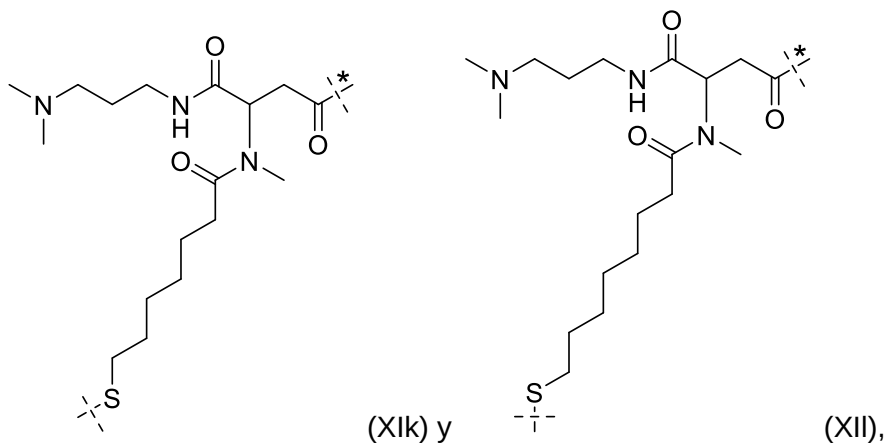
la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de -D-; y

la línea discontinua sin marcar indica la unión a -AB¹.

- 5 En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xia''). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xlb''). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xlc''). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xld''). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xle''). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xlf').

En ciertas modalidades, -L¹-L²- se selecciona del grupo que consiste





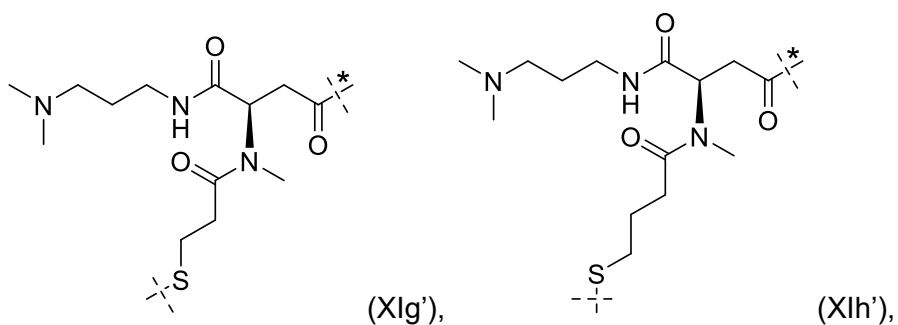
en donde

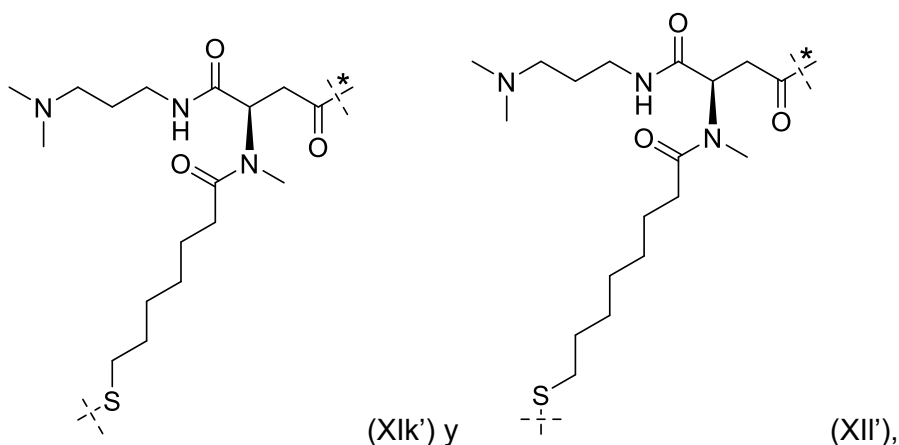
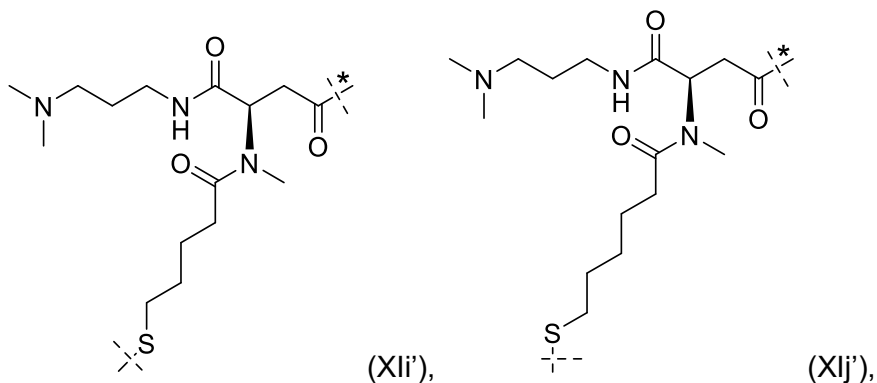
la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de -D-; y

la línea discontinua sin marcar indica la unión a -AB¹.

- 5 En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIg). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIh). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIi). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIj). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIk). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XII).

En ciertas modalidades, -L¹-L²- se selecciona del grupo que consiste





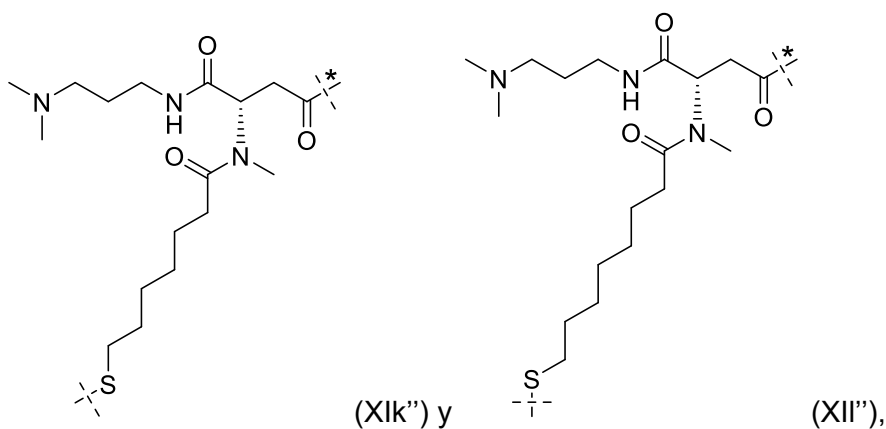
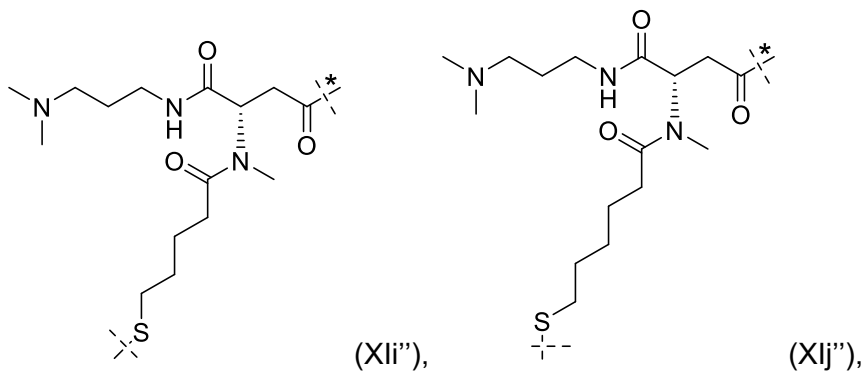
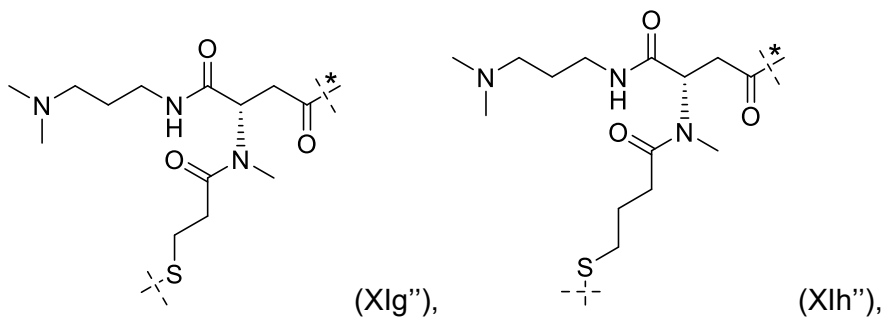
en donde

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de -D-; y

5 la línea discontinua sin marcar indica la unión a -AB¹.

En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xlg'). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xlh'). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xli'). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xlj'). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xlk'). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (Xll').

10 En ciertas modalidades, -L¹-L²- se selecciona del grupo que consiste



5

en donde

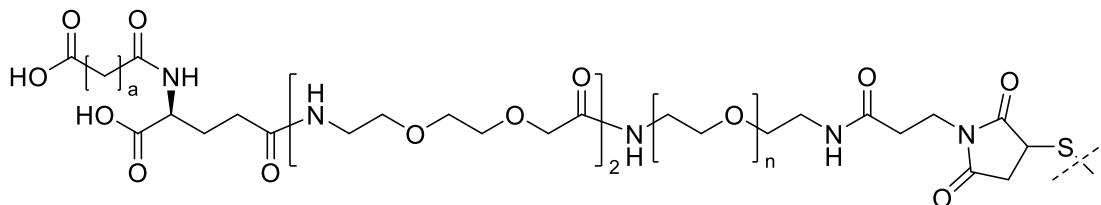
la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a un nitrógeno de -D-; y

la línea discontinua sin marcar indica la unión a -AB¹.

En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIg''). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIh''). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIi''). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIj''). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIk''). En ciertas modalidades, -L¹-L²- es de la fórmula (XIl'').

10

En ciertas modalidades, el compuesto es de la fórmula (XIII)



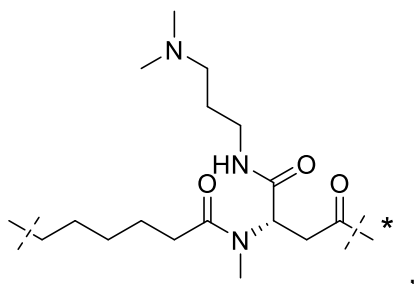
(XIII);

en donde

5 a es 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22;

n es un número entero que varía de 2 a 1000;

la línea discontinua indica la unión a una porción



en donde

10 la línea discontinua sin marcar indica la unión a la línea discontinua en la fórmula (XIII);
y

la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión a -D-.

15 En ciertas modalidades, el compuesto es de la fórmula (XIII), en donde a es 18, n es 2 y la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión al grupo funcional amina N-terminal de semaglutida.

En ciertas modalidades, el compuesto es de la fórmula (XIII), en donde a es 16, n es 2 y la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión al grupo funcional amina N-terminal de semaglutida.

En ciertas modalidades, el compuesto es de la fórmula (XIII), en donde a es 18, n es

aproximadamente 23 y la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión al grupo funcional amina N-terminal de semaglutida.

En ciertas modalidades, el compuesto es de la fórmula (XIII), en donde a es 16, n es aproximadamente 23 y la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión al grupo funcional amina N-terminal de semaglutida.

En ciertas modalidades, el compuesto es de la fórmula (XIII), en donde a es 18, n es aproximadamente 108 y la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión al grupo funcional amina N-terminal de semaglutida.

En ciertas modalidades, el compuesto es de la fórmula (XIII), en donde a es 16, n es aproximadamente 108 y la línea discontinua marcada con el asterisco indica la unión al grupo funcional amina N-terminal de semaglutida.

En ciertas modalidades, la distancia entre una porción AB¹- y -AB² es tal que son capaces de unirse a un dominio de unión de dos albúminas diferentes o a dos dominios de unión diferentes de la misma albúmina. En ciertas modalidades, la distancia entre una porción AB¹- y -AB² es tal que son capaces de unirse a un dominio de unión de dos albúminas diferentes.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la presente invención para uso como un medicamento, opcionalmente en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos adicionales.

La presente invención también se refiere a un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la presente invención para uso como un medicamento.

La presente invención también se refiere a un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la presente invención para uso en la fabricación de un medicamento.

Este medicamento se puede usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad

que se puede tratar o prevenir con H-D-AB².

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención para usarse en un método para tratar
5 o prevenir una enfermedad que se puede tratar o prevenir con H-D-AB² o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos adicionales.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad que se puede tratar o prevenir con H-D-AB², en donde el método
10 comprende el paso de administrar una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la presente invención a un paciente en necesidad del mismo, opcionalmente en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos adicionales.

La administración de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
15 o una composición farmacéutica de la presente invención puede ser a través de aplicación, inyección o infusión externa, que incluye inyección e infusión intraarticular, periarticular, intradérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraósea, intraperitoneal, intratecal, intracapsular, intraorbital, intravítrea, intratimpánica, intravesical, intracardíaca, transtraqueal, subcuticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, intraventricular, intraesternal;
20 administración directa al cerebro a través de un dispositivo implantado que permite la administración de la invención o similares al tejido cerebral o fluidos cerebrales (por ejemplo, reservorio de Ommaya), inyección o infusión intracerebroventricular directa, inyección o infusión en el cerebro o regiones asociadas al cerebro, inyección en el espacio subcoroideo, inyección retroorbital e instilación ocular. En ciertas modalidades, el medicamento es para
25 inyección subcutánea, que se puede hacer con un inyector de pluma o mediante una jeringa.

Un compuesto, en el que -D- o -D- AB² es una porción agonista de receptor de GLP-1 o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende el compuesto se puede usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en (i) todas las formas de diabetes, (ii) obesidad, (iii)
30 enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), (iv) enfermedad cardiovascular, (v) trastornos neurodegenerativos, (vi) enfermedad renal crónica (CKD), (vii) enfermedad renal diabética (DKD), (viii) enfermedad arterial periférica (PAD) y/o (ix) insuficiencia cardíaca (HF).

Las enfermedades cardiovasculares de ejemplo se pueden seleccionar del grupo que consiste en síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, lesión por reperfusión, derrame cerebral, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de arteria coronaria, hipertensión, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de pecho, derivación cardíaca y/o reoclusión de stent, claudicación intermitente (aterosclerosis obliterans), disfunción diastólica y/o disfunción sistólica; y reducción de la presión arterial, tal como reducción de la presión arterial sistólica.

Un compuesto, en el que -D- o -D- AB² es una porción de agonista de receptor de GLP-1 o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende el compuesto se puede usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en dislipidemia y/o enfermedades donde uno o más de los siguientes resultados clínicos son el objetivo del tratamiento: disminución de los lípidos séricos totales; incremento de HDL; disminución de LDL pequeñas y densas; disminución de VLDL; disminución de triglicéridos; disminución de colesterol; disminución de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibición de la generación de apolipoproteína A (apo(A)).

Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos se pueden seleccionar del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

Las formas de ejemplo de HF se pueden seleccionar del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de intervalo medio (HFmrEF) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF).

Un compuesto, en el que -D- o -D- AB² es una porción de agonista de receptor de GLP-1 o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende el compuesto se puede usar para el tratamiento de enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

Un compuesto, en el que -D- o -D- AB² es una porción de agonista de receptor de GLP-1 o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende el compuesto se puede usar en ciertas modalidades para el tratamiento de una

enfermedad seleccionada del grupo que consiste en obesidad y trastornos de la alimentación, donde uno o más de los siguientes resultados clínicos son el objetivo del tratamiento: disminución de la ingesta de alimentos, incremento del gasto de energía, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad.

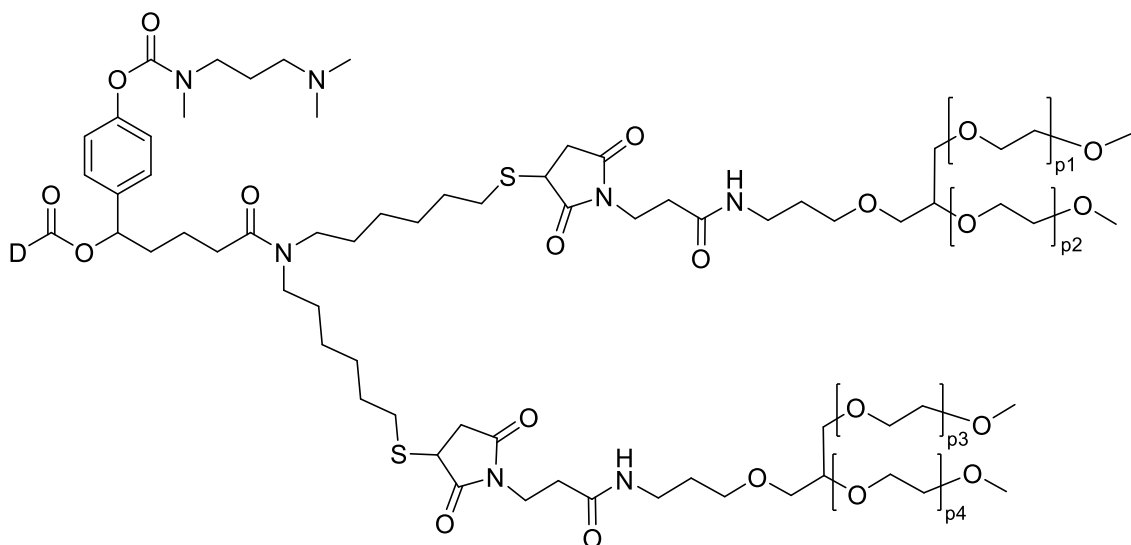
5 Un compuesto, en el que -D- o -D- AB² es una porción de agonista del receptor de GLP-1 o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende el compuesto también se puede combinar con uno o más fármacos adicionales, tal como fármacos seleccionados de agentes cardiovasculares, agentes antidiabéticos y/o agentes antiobesidad. Ejemplos de estas sustancias farmacológicamente activas son:

10 inótrópos, bloqueadores de receptor beta adrenérgico, inhibidores de HMG-CoA reductasa, antagonistas de receptor de angiotensina II, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de canal de calcio, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, diuréticos, bloqueadores de receptor de aldosterona, bloqueadores de receptor de endotelina, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidor de CETP, relaxina, inhibidores de

15 PCSK9, inhibidores de BNP y NEP, análogos de GLP-1, insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de SGLT2. El tratamiento con el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica de la presente invención también se puede combinar con cirugía cardíaca.

20 Un compuesto, en el que -D-AB² es un agonista del receptor de GLP-1, o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la presente invención también se puede administrar en combinación con una hormona del crecimiento, tal como una hormona del crecimiento humana. Esta hormona de crecimiento humana puede estar en la forma de un fármaco no modificado, tal como la hormona de crecimiento humana

25 de SEQ ID NO: 58, o como un conjugado o complejo que comprende hormona de crecimiento humana. Adecuadamente, el compuesto, en el que - D-AB² es un agonista del receptor de GLP-1, se administra a un paciente en un cotratamiento con lonapegsomatropina, que tiene la siguiente estructura:



en donde

D es un polipéptido de hormona de crecimiento humana de SEQ ID NO: 58 conectado al resto de la molécula a través de un grupo funcional amina proporcionado por una cadena lateral de lisina; y

cada p1, p2, p3, p4 es independientemente un número entero que varía de 210 a 240.

SEQ ID NO: 58 tiene la siguiente secuencia:

FPTIPLSRFLDNAMLRAHRLHQLAFDTYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESI
 PTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGI
 10 QTLMGRLLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLRIVQC
 RSVEGSCGF

En el cotratamiento, el compuesto, en el que -D-AB² es un agonista de receptor de GLP-1, se puede administrar antes, al mismo tiempo o después de la administración de la hormona del crecimiento humana no modificada, el conjugado o complejo que comprende la

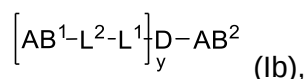
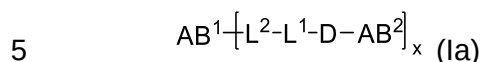
Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar, tal como mediante administración subcutánea, una vez a la semana, cada dos semanas, cada tres semanas o una vez al mes.

En ciertas modalidades, un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar una

vez a la semana, cada dos semanas, cada tres semanas o una vez al mes.

La invención se describe adicionalmente por los siguientes puntos no limitantes.

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la fórmula (Ia) o (Ib)



en donde

cada -D- es independientemente una porción de fármaco;

cada -AB¹ y -AB² es independientemente una porción de unión a albúmina;

10 cada -L¹- es independientemente una porción ligadora conectada covalentemente y de manera reversible a -D-;

cada -L²- es independientemente un separador o está ausente;

x es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25; y

15 y es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 1, en donde el compuesto es de la fórmula (Ia).

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 1 o 2, en donde x es 1.

20 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 3, en donde -D- o -D-AB² es una porción de agonista de receptor de GLP-1.

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 4, en donde -D-AB² es semaglutida.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 1 a 5, en donde $-L^1-$ es de la fórmula (XIIf).

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 5, en donde $-L^1-$ es de la fórmula (XIIf).

5 8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 5 o 7, en donde $-L^1-$ es de la fórmula (XIIf-i).

9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 5, 7 u 8, en donde $-L^1-$ es de la fórmula (XIIf-ii).

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 5, 7 u 8, en donde $-L^1-$ es de la fórmula (XIIf-iii).

10 11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 5, en donde $-L^1-$ es de la fórmula (II).

12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 11, en donde $-R^1$ y R^{1a} de la fórmula (II) son ambos -H.

15 13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 11, en donde $-R^1$ de la fórmula (II) es -H y R^{1a} de la fórmula (II) es metilo.

14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 11, en donde $-R^1$ y R^{1a} de la fórmula (II) son ambos metilo.

15. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 11, en donde $-R^1$ y R^{1a} de la fórmula (II) son ambos -H.

20 16. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 11 a 15, en donde -X- de la fórmula (II) es $-C(R^7R^{7a})-$.

17. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 11 a 15, en donde -X- de la fórmula (II) es $-C(R^4R^{4a})-$.

25 18. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 11 a 15, en donde -X- es de la fórmula (II) $-C(R^4R^{4a})-C(R^5R^{5a})-$.

19. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 16, en donde $-R^7$ de la fórmula (II) es $-NR^{10}-(C=O)-R^{11}$.

20. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 16, en donde $-R^7$ de la fórmula (II) es $-N(R^{10}R^{10A})$.
21. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 19 o 20, en donde $-R^{10}$ de la fórmula (II) es metilo.
- 5 22. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 19 o 20, en donde $-R^{10}$ de la fórmula (II) es H.
23. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 20 a 22, en donde $-R^{10A}$ de la fórmula (II) es -H.
- 10 24. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 20 a 22, en donde $-R^{10A}$ de la fórmula (II) es metilo.
25. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 16, 19 o 21 a 23, en donde $-R^{11}$ de la fórmula (II) es -H, que se sustituye con $-L^2$.
26. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 11 a 25, en donde X^1 de la fórmula (II) es C.
- 15 27. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 11 a 26, en donde $=X^3$ de la fórmula (II) es O.
28. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 11 a 27, en donde $-X^2$ de la fórmula (II) es $-C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-$.
- 20 29. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 11 a 27, en donde $-X^2$ de la fórmula (II) es $-C(R^8R^{8a})-$.
30. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 28 o 29, en donde $-R^8$ y $-R^{8a}$ de la fórmula (II) son ambos -H.
31. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 28 o 30, en donde $-R^9$ y $-R^{9a}$ de la fórmula (II) son ambos -H.
- 25 32. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 11 a 31, en donde $-R^2$ y $-R^{2a}$ de la fórmula (II) son ambos -H.
33. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 11 a 31, en donde $-R^2$ de la fórmula (II) es metilo y $-R^{2a}$ de la fórmula (II) es -H.

34. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 11 a 31, en donde $-R^2$ y $-R^{2a}$ de la fórmula (II) son ambos metilo.

5 35. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 11 a 34, en donde $-R^2$ y $-R^{2a}$ de la fórmula (II) son ambos metilo.

36. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 11 a 34, en donde $-R^2$ y $-R^{2a}$ de la fórmula (II) son ambos -H.

37. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 11 a 34, en donde $-R^2$ de la fórmula (II) es metilo y $-R^{2a}$ de la fórmula (II) es -H.

10 38. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 5, en donde $-L^1$ es de la fórmula (III).

39. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 5, en donde $-L^1$ es de la fórmula (IV).

15 40. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 5, en donde $-L^1$ es de la fórmula (V).

41. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 5, en donde $-L^1$ es de la fórmula (VI).

42. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 5, en donde $-L^1$ es de la fórmula (VII).

20 43. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 5, en donde $-L^1$ es de la fórmula (VIII).

44. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 5, en donde $-L^1$ es de la fórmula (IX).

25 45. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 5, en donde $-L^1$ es de la fórmula (X).

46. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 45, en donde $-L^1$ se conjuga con el grupo funcional amina N-terminal de -D-.

47. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 46, en donde -AB¹ es de la fórmula (A).

5 48. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47, en donde -F⁰ de la fórmula (A) se selecciona del grupo que consiste en las fórmulas (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38) y (a-39).

49. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-4).

10 50. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-5).

51. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-6).

15 52. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-7).

53. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-8).

54. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-9).

20 55. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-10).

56. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-11).

25 57. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-12).

58. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-13).

59. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en

donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-14).

60. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-15).

5 61. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-16).

62. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-17).

63. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-18).

10 64. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-19).

65. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-20).

15 66. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-21).

67. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-22).

68. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-23).

20 69. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-24).

70. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-25).

25 71. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-26).

72. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-27).

73. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-28).

74. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-29).

5 75. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-30).

76. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-31).

10 77. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-32).

78. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-33).

79. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-34).

15 80. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-35).

81. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-36).

20 82. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-37).

83. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-38).

84. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 47 o 48, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-39).

25 85. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 84, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) está ausente.

86. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 47 a 84, en donde -L^A- de la fórmula (A) se selecciona del grupo que consiste en las fórmulas (a-40), (a-41), (a-42), (a-43), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48), (a-49), (a-50), (a-51), (a-52), (a-53), (a-54), (a-55), (a-56), (a-57), (a-58), (a-59), (a-60), (a-61), (a-62), (a-63), (a-64), (a-65), (a-66), (a-67), (a-68), (a-69), (a-70), (a-71), (a-72), (a-73), (a-74), (a-75), (a-76),
5 (a-77), (a-78), (a-79), (a-80), (a-81) y (a-82).

87. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-40).

88. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-41).

10 89. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-42).

90. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-43).

15 91. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-44).

92. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-45).

93. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-46).

20 94. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-47).

95. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-48).

25 96. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-49).

97. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-50).

98. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-51).

99. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-52).

5 100. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-53).

101. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-54).

102. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-55).

10 103. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-56).

104. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-57).

15 105. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-58).

106. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-59).

107. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-60).

20 108. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-61).

109. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-62).

25 110. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-63).

111. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-64).

112. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-65).

113. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-66).

5 114. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-67).

115. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-68).

10 116. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-69).

117. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-70).

118. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-71).

15 119. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-72).

120. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-73).

20 121. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-74).

122. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-75).

123. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-76).

25 124. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-77).

125. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-78).

126. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-79).

5 127. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-80).

128. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-81).

129. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 84 u 86, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-82).

10 130. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129, en donde $-L^B$ - de la fórmula (A) está ausente.

15 131. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129, en donde $-L^B$ - de la fórmula (A) se selecciona del grupo que consiste en las fórmulas (a-83), (a-84), (a-85), (a-86), (a-87), (a-88), (a-89), (a-90), (a-91), (a-92), (a-93) y (a-94).

132. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129 o 131, en donde $-L^B$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-83).

133. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129 o 131, en donde $-L^B$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-84).

20 134. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 133, en donde q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de 3 a 45.

135. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 133 o 134, en donde q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de 4 a 40.

25 136. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 133 a 135, en donde q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de 5 a 35.

137. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 133 a 136, en donde q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de 6 a 30.

138. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 133 a 137, en donde q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de 7 a 25.
139. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 133 a 138, en donde q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de 10 a 20.
- 5 140. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 133 a 138, en donde q de la fórmula (a-84) es 23.
141. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129 o 131, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-85).
- 10 142. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129 o 131, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-86).
143. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129 o 131, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-87).
144. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129 o 131, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-88).
- 15 145. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129 o 131, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-89).
146. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129 o 131, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-90).
- 20 147. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129 o 131, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-91).
148. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129 o 131, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-92).
149. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129 o 131, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-93).
- 25 150. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 47 a 129 o 131, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-84).
151. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 1 a 47, en donde -AB¹ es de la fórmula (i).

152. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 151, en donde n de la fórmula (i) es 14.

5 153. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 151, en donde n de la fórmula (i) es 15.

154. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 151, en donde n de la fórmula (i) es 16.

155. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 151, en donde n de la fórmula (i) es 17.

10 156. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 151, en donde n de la fórmula (i) es 18.

157. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 151, en donde n de la fórmula (i) es 19.

15 158. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 151, en donde n de la fórmula (i) es 20.

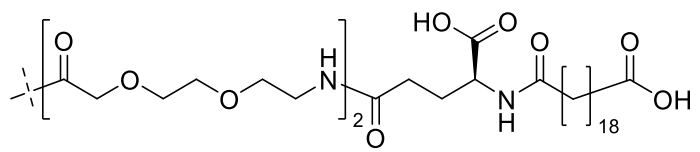
159. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 151, en donde n de la fórmula (i) es 21.

160. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 151, en donde n de la fórmula (i) es 22.

20 161. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 151 a 160, en donde el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R.

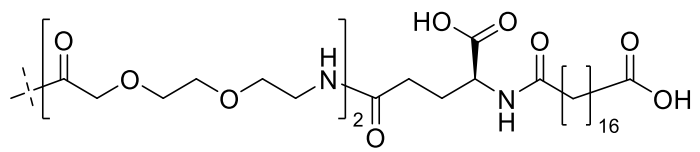
25 162. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 151 a 160, en donde el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S.

163. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 46, en donde -AB¹ es de la fórmula



en donde la línea discontinua indica la unión a $-L^2-$.

164. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 46, en donde $-AB^1$ es de la fórmula



5

en donde la línea discontinua indica la unión a $-L^2-$.

165. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena de al menos 35 átomos.

10 166. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 165, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena de al menos 50 átomos.

167. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 166, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena de al menos 75 átomos.

168. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 167, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena de al menos 100 átomos.

15 169. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 168, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena de al menos 150 átomos.

170. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 169, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena de al menos 200 átomos.

20 171. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 170, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena de al menos 250 átomos.

172. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 171, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena de al menos 300 átomos.

173. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 172, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena de como máximo 3000 átomos.

174. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 173, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena de como máximo 2500 átomos.

5 175. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 174, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena de como máximo 2000 átomos.

176. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 175, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena de como máximo 1500 átomos.

10 177. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 165, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena que varía de 35 a 3000 átomos.

178. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 165 o 34, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena que varía de 50 a 2500 átomos.

15 179. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 165, 111 o 178, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena que varía de 75 a 2000 átomos.

180. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 165 o 177 a 179, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena que varía de 100 a 1500 átomos.

20 181. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 165 o 177 a 180, en donde $-L^2-$ tiene una longitud de cadena que varía de 125 a 1000 átomos.

182. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2-$ tiene un peso molecular de al menos 450 Da.

25 183. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182, en donde $-L^2-$ tiene un peso molecular de al menos 1 kDa.

184. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, 182 o 183, en donde $-L^2-$ tiene un peso molecular de al menos 1,5 kDa.

185. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 184, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de al menos 2 kDa.
186. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 185, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de al menos 2,5 kDa.
- 5 187. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 186, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de al menos 3 kDa.
188. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 187, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de al menos 3,5 kDa.
- 10 189. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 188, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de al menos 4 kDa.
190. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 189, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de al menos 4,5 kDa.
191. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 190, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de al menos 5 kDa.
- 15 192. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 191, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de como máximo 160 kDa.
193. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 192, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de como máximo 120 kDa.
- 20 194. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 193, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de como máximo 100 kDa.
195. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 194, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de como máximo 80 kDa.
- 25 196. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 195, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de como máximo 70 kDa.
197. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 196, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de como máximo 60 kDa.
198. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 1 a 164 o 182 a 197, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de como máximo 50 kDa.

199. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164 o 182 a 198, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de como máximo 40 kDa.

5 200. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de aproximadamente 450 Da.

201. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de aproximadamente 1 kDa.

202. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de aproximadamente 1,5 kDa.

10 203. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de aproximadamente 2 kDa.

204. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de aproximadamente 2,5 kDa.

15 205. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de aproximadamente 3 kDa.

206. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de aproximadamente 3,5 kDa.

207. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de aproximadamente 4 kDa.

20 208. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de aproximadamente 4,5 kDa.

209. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de aproximadamente 5 kDa.

25 210. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de aproximadamente 5,5 kDa.

211. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2$ - tiene un peso molecular de aproximadamente 6 kDa.

212. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2-$ tiene un peso molecular de aproximadamente 6,5 kDa.

213. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2-$ tiene un peso molecular de aproximadamente 7 kDa.

5 214. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2-$ tiene un peso molecular de aproximadamente 7,5 kDa.

215. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2-$ tiene un peso molecular de aproximadamente 8 kDa.

10 216. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2-$ tiene un peso molecular de aproximadamente 8,5 kDa.

217. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2-$ tiene un peso molecular de aproximadamente 9 kDa.

218. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2-$ tiene un peso molecular de aproximadamente 9,5 kDa.

15 219. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2-$ tiene un peso molecular de aproximadamente 10 kDa.

220. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 219, en donde $-L^2-$ comprende una porción polimérica.

20 221. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 220, en donde la porción polimérica comprende una o más porciones poliméricas.

25 222. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 221, en donde la una o más porciones poliméricas se seleccionan del grupo que consiste en poli(2-metacrililoil-oxietil fosfoilcolinas), poli(ácidos acrílicos), poli(acrilatos), poli(acrilamidas), polímeros poli(alquiloxi), poli(amidas), poli(amidoaminas), poli(aminoácidos), poli(anhídridos), poli(aspartamidas), poli(ácidos butíricos), poli(ácidos glicólicos), tereftalatos de polibutileno, poli(caprolactonas), poli(carbonatos), poli(cianoacrilatos), poli(dimetilacrilamidas), poli(ésteres), poli(etilenos), poli(etilenglicoles), poli(óxidos de etileno), poli(fosfatos de etilo), poli(etiloxazolininas), poli(ácidos glicólicos), poli(acrilatos de hidroxietilo), poli(hidroxietil-oxazolininas), poli(hidroximetacrilatos), poli(hidroxipropilmetacrilamidas),

- poli(hidroxipropilmetacrilatos), poli(hidroxipropiloxazolinas), poli(iminocarbonatos), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos láctico-co-glicólicos), poli(metacrilamidas), poli(metacrilatos), poli(metiloxazolinas), poli(organofosfacenos), poli(ortoésteres), poli(oxazolinas), poli(propilenglicoles), poli(siloxanos), poli(uretanos), poli(alcoholes vinílicos), poli(vinilaminas),
- 5 poli(vinilmetiléteres), poli(vinilpirrolidonas), siliconas, celulosas, carbometilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, quitinas, quitosanos, dextranos, dextrinas, gelatinas, ácidos hialurónicos y derivados, ácidos hialurónicos funcionalizados, alginato, mananos, pectinas, ramnogalacturonanos, almidones, almidones de hidroxialquilo, almidones de hidroxietilo y otros polímeros basados en carbohidratos, xilanos y copolímeros de los mismos.
- 10 223. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 221 o 222, en donde la una o más porciones poliméricas es un polímero a base de PEG.
224. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 221 o 222, en donde la una o más porciones poliméricas es un polímero basado en ácido hialurónico.
- 15 225. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 221 o 222, en donde la una o más porciones poliméricas comprenden un péptido o polímero de proteína de bobina aleatoria.
226. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 221 o 222, en donde la una o más porciones poliméricas son un polímero basado en polisarcosina.
- 20 227. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 226, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de al menos 1,2 nm.
228. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de al menos 1,5 nm.
229. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 228, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de al menos 2 nm.
- 25 230. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 86229, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de al menos 2,5 nm.
231. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 230, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de al menos 3 nm.
232. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 220 a 231, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de al menos 3,5 nm.

233. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 232, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de al menos 4 nm.

5 234. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 233, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de al menos 4,5 nm.

235. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 234, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de al menos 5 nm.

236. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 235, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de no más de 200 nm.

10 237. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 236, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de no más de 175 nm.

238. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 237, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de no más de 150 nm.

15 239. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 238, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de no más de 125 nm.

240. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 239, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de no más de 100 nm.

241. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 240, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de no más de 75 nm.

20 242. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 241, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de no más de 50 nm.

243. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 242, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de no más de 45 nm.

25 244. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 243, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de no más de 40 nm.

245. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 244, en donde $-L^2$ - tiene un radio de Flory de no más de 35 nm.

246. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 245, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de no más de 30 nm.

247. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 226, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 1,2 nm.

5 248. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 1,5 nm.

249. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 2 nm.

10 250. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 2,5 nm.

251. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 3 nm.

252. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 3,5 nm.

15 253. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 4 nm.

254. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 4,5 nm.

20 255. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 5 nm.

256. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 5,5 nm.

257. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 6 nm.

25 258. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 6,5 nm.

259. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 7 nm.

260. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 7,5 nm.

5 261. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 8 nm.

262. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 8,5 nm.

263. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 9 nm.

10 264. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 9,5 nm.

265. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 220 a 227, en donde $-L^2-$ tiene un radio de Flory de aproximadamente 10 nm.

15 266. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 164, en donde $-L^2-$ es de la fórmula (XII).

267. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 266, en donde $-X^1-$ y $-X^2-$ de la fórmula (XII) se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-20} , alquenilo de C_{2-20} y alquinilo de C_{2-20} ; en donde $-T-$, alquilo de C_{1-20} , alquenilo de C_{2-20} y alquinilo de C_{2-20} se sustituyen opcionalmente con uno o más $-R^{y2}$, que son iguales o diferentes y en donde alquilo de C_{1-20} , alquenilo de C_{2-20} y alquinilo de C_{2-20} se interrumpen opcionalmente por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{y3})-$, $-S-$, $-N(R^{y3})-$, $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$, $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ y $-OC(O)N(R^{y3})-$;

20

cada T se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, tetralinilo, cicloalquilo de C_{3-10} y heterociclilo de 3 a 10 miembros; en donde cada T se sustituye independientemente opcionalmente con uno o más $-R^{y2}$, que son iguales o diferentes;

25

$-R^{y2}$ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, oxo ($=O$) y alquilo de C_{1-6} ; en donde el alquilo de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son

iguales o diferentes; y

cada $-R^{y3}$, $-R^{y3a}$, $-R^{y4}$, $-R^{y4a}$, $-R^{y5}$, $-R^{y5a}$ y $-R^{y5b}$ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en $-H$ y alquilo de C_{1-6} ; en donde el alquilo de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes.

5 268. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 266 o 267, en donde $-POL-$ de la fórmula (XII) es de la fórmula (XII-i).

269. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 1 kDa.

10 270. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 2 kDa.

15 271. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 3 kDa.

272. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 4 kDa.

20 273. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 5 kDa.

274. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 6 kDa.

25 275. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 7 kDa.

276. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea

aproximadamente 8 kDa.

277. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 9 kDa.

5 278. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 10 kDa.

10 279. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 11 kDa.

280. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 12 kDa.

15 281. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 13 kDa.

282. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 14 kDa.

20 283. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 15 kDa.

25 284. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 20 kDa.

285. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 25 kDa.

286. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en

donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea aproximadamente 30 kDa.

287. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y se selecciona de modo que el peso molecular de la porción de la fórmula (XII-i) sea
5 aproximadamente 40 kDa.

288. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es 2.

289. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 22.

10 290. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 45.

291. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 68.

15 292. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 91.

293. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 113.

294. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 136.

20 295. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 160.

296. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 204.

25 297. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 227.

298. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 250.

299. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 340.

300. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 455.

5 301. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 268, en donde y de la fórmula (XII-i) es aproximadamente 910.

302. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 268, en donde $-L^2-$ es de la fórmula (XII-ii).

10 303. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde a de la fórmula (XII-ii) es 1.

304. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde a de la fórmula (XII-ii) es 2.

305. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde a de la fórmula (XII-ii) es 3.

15 306. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde a de la fórmula (XII-ii) es 4.

307. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde a de la fórmula (XII-ii) es 5.

20 308. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde de la fórmula (XII-ii)a es 6.

309. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde a de la fórmula (XII-ii) es 7.

310. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde a de la fórmula (XII-ii) es 8.

25 311. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde a de la fórmula (XII-ii) es 9.

312. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en

donde a de la fórmula (XII-ii) es 10.

313. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde a de la fórmula (XII-ii) es 11.

5 314. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde a de la fórmula (XII-ii) es 12.

315. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde a de la fórmula (XII-ii) es 13.

316. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde a de la fórmula (XII-ii) es 14.

10 317. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 302, en donde a de la fórmula (XII-ii) es 15.

318. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 1.

15 319. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 2.

320. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 3.

321. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 4.

20 322. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 5.

323. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 6.

25 324. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 7.

325. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 8.

326. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 9.

327. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 10.

5 328. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 11.

329. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 12.

10 330. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 13.

331. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 14.

332. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 317, en donde b de la fórmula (XII-ii) es 15.

15 333. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 1.

334. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 2.

20 335. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 3.

336. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 4.

337. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 5.

25 338. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 6.

339. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 7.

340. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 8.

5 341. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 9.

342. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 10.

343. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 11.

10 344. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 12.

345. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 13.

15 346. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 14.

347. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 332, en donde c de la fórmula (XII-ii) es 15.

348. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 347, en donde $-R^1$ de la fórmula (XII-ii) es $-H$.

20 349. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 347, en donde $-R^1$ de la fórmula (XII-ii) es alquilo de C_{1-6} .

350. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 347, en donde $-R^1$ de la fórmula (XII-ii) es metilo.

25 351. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 349, en donde $-R^2$ de la fórmula (XII-ii) es $-H$.

352. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 349, en donde $-R^2$ de la fórmula (XII-ii) es alquilo de C_{1-6} .

353. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 349, en donde $-R^2$ de la fórmula (XII-ii) es metilo.

354. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es 2.

5 355. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 22.

356. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 45.

10 357. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 68.

358. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 91.

359. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 136.

15 360. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 160.

361. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 182.

20 362. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 204.

363. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 227.

364. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 250.

25 365. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 340.

366. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 455.

367. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 302 a 353, en donde x de la fórmula (XII-ii) es aproximadamente 910.

5 368. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 1.

369. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- comprende uno o más cambios de aminoácidos en comparación con SEQ ID NO: 1.

10 370. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 369, en donde -D- tiene un máximo de tres cambios de aminoácidos en comparación con SEQ ID NO: 1.

371. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 2.

15 372. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 3.

373. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 4.

374. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 5.

20 375. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 6.

376. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 7.

25 377. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 8.

378. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 9.

379. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 10.

380. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 11.

5 381. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 12.

382. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 13.

10 383. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 14.

384. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 15.

385. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 16.

15 386. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 17.

387. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 18.

20 388. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 19.

389. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 20.

390. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 21.

25 391. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 22.

392. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 23.

393. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 24.

5 394. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 25.

395. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 26.

396. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 27.

10 397. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 28.

398. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 29.

15 399. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 30.

400. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 31.

401. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 32.

20 402. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 33.

403. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 54.

25 404. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 55.

405. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 56.

406. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D- tiene la secuencia de SEQ ID NO: 57.

407. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 406, en donde -AB² es de la fórmula (A).

5 408. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407, en donde -F⁰ de la fórmula (A) se selecciona del grupo que consiste en las fórmulas (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38) y (a-39).

10 409. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-4).

410. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-5).

15 411. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-6).

412. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-7).

413. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-8).

20 414. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-9).

415. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-10).

25 416. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-11).

417. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde -F⁰ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-12).

418. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408,

en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-13).

419. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-14).

5 420. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-15).

421. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-16).

422. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-17).

10 423. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-18).

424. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-19).

15 425. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-20).

426. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-21).

427. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-22).

20 428. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-23).

429. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-24).

25 430. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-25).

431. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-26).

432. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-27).

433. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-28).

5 434. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-29).

435. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-30).

10 436. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-31).

437. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-32).

438. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-33).

15 439. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-34).

440. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-35).

20 441. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-36).

442. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-37).

443. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-38).

25 444. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 407 o 408, en donde $-F^0$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-39).

445. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 407 a 444, en donde -L^A- de la fórmula (A) está ausente.

5 446. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 444, en donde -L^A- de la fórmula (A) se selecciona del grupo que consiste en las fórmulas (a-40), (a-41), (a-42), (a-43), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48), (a-49), (a-50), (a-51), (a-52), (a-53), (a-54), (a-55), (a-56), (a-57), (a-58), (a-59), (a-60), (a-61), (a-62), (a-63), (a-64), (a-65), (a-66), (a-67), (a-68), (a-69), (a-70), (a-71), (a-72), (a-73), (a-74), (a-75), (a-76), (a-77), (a-78), (a-79), (a-80), (a-81) y (a-82).

447. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 444 o 446 en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-40).

10 448. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 444 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-41).

449. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-42).

15 450. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-43).

451. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-44).

452. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-45).

20 453. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-46).

454. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-47).

25 455. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-48).

456. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-49).

457. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-50).

458. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-51).

5 459. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-52).

460. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-53).

461. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-54).

10 462. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-55).

463. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-56).

15 464. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-57).

465. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-58).

466. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-59).

20 467. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-60).

468. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-61).

25 469. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-62).

470. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde -L^A- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-63).

471. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-64).

472. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-65).

5 473. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-66).

474. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 444 o 446 en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-67).

10 475. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-68).

476. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-69).

477. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-70).

15 478. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-71).

479. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-72).

20 480. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-73).

481. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-74).

482. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-75).

25 483. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-76).

484. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-77).

485. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-78).

5 486. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-79).

487. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-80).

488. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-81).

10 489. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 44 o 446, en donde $-L^A$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-82).

490. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 489, en donde $-L^B$ - de la fórmula (A) está ausente.

15 491. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 489, en donde $-L^B$ - de la fórmula (A) se selecciona del grupo que consiste en las fórmulas (a-83), (a-84), (a-85), (a-86), (a-87), (a-88), (a-89), (a-90), (a-91), (a-92), (a-93) y (a-94).

492. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 489 o 491, en donde $-L^B$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-83).

20 493. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 489 o 491, en donde $-L^B$ - de la fórmula (A) es de la fórmula (a-84).

494. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 493, en donde q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de 3 a 45.

25 495. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 493 o 494, en donde q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de 4 a 40.

496. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 493 a 495, en donde q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de 5 a 35.

497. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 493 a 496, en donde q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de 6 a 30.

498. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 493 a 497, en donde q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de 7 a 25.

5 499. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 493 a 498, en donde q de la fórmula (a-84) es un número entero que varía de 10 a 20.

500. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 493 a 499, en donde q de la fórmula (a-84) es 23.

10 501. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 489 o 491, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-85).

502. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 489 o 491, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-86).

503. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 489 o 491, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-87).

15 504. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 489 o 491, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-88).

505. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 489 o 491, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-89).

20 506. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 489 o 491, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-90).

507. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 489 o 491, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-91).

508. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 489 o 491, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-92).

25 509. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 407 a 489 o 491, en donde $-L^B-$ de la fórmula (A) es de la fórmula (a-93).

510. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 407 a 489 o 491, en donde -L^B- de la fórmula (A) es de la fórmula (a-84).

511. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 510, en donde -AB² es de la fórmula (i).

512. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 511, en donde n de la fórmula (i) es 14.

513. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 511, en donde n de la fórmula (i) es 15.

514. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 511, en donde n de la fórmula (i) es 16.

515. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 511, en donde n de la fórmula (i) es 17.

516. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 511, en donde n de la fórmula (i) es 18.

517. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 511, en donde n de la fórmula (i) es 19.

518. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 511, en donde n de la fórmula (i) es 20.

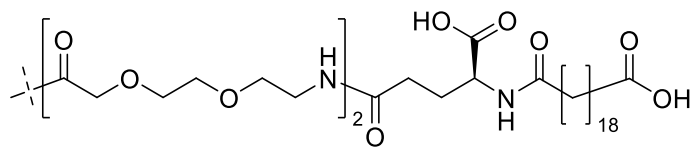
519. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 511, en donde n de la fórmula (i) es 21.

520. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 511, en donde n de la fórmula (i) es 22.

521. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 511 a 520, en donde el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración R.

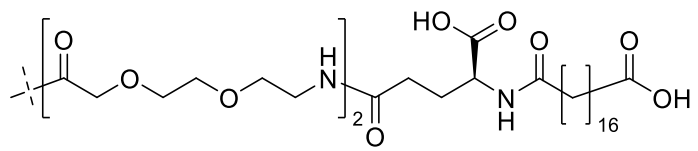
522. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 511 a 520, en donde el estereocentro marcado con el asterisco está en configuración S.

523. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 406, en donde -AB² es de la fórmula



en donde la línea discontinua indica la unión a -L²-.

5 524. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 406, en donde -AB² es de la fórmula



en donde la línea discontinua indica la unión a -L²-.

10 525. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera del punto 1 a 367, en donde -D-AB² es semaglutida.

526. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D-AB² es liraglutida.

527. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D-AB² es ecnoglutida.

15 528. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D-AB² es GZR18.

529. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D-AB² es GL0034.

20 530. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera del punto 1 a 367, en donde -D-AB² es tirzepatida.

531. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D-AB² es cotadutida.

532. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D-AB² es BI-456906.

533. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D-AB² es pemvidutida.

5 534. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera del punto 1 a 367, en donde -D-AB² es mazdutida.

535. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D-AB² es dapiglutida.

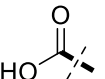
10 536. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D-AB² es retatrutida.

537. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera del punto 1 a 367, en donde -D-AB² es noiiglutida.

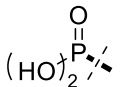
538. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 367, en donde -D-AB² es ZT002.

15 539. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera del punto 1 a 367, en donde -D-AB² es de la fórmula (b-1).

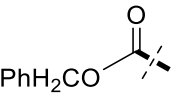
540. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 539, en

donde X¹- de la fórmula (b-1) es .

541. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 539, en

20 donde X¹- de la fórmula (b-1) es .

542. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 539, en

donde X¹- de la fórmula (b-1) es .

543. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del punto 539, en

donde X^{1-} de la fórmula (b-1) es $(\text{PhH}_2\text{CO})_2\text{P}(=\text{O})$.

544. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 539 a 543, en donde $-X^2$ de la fórmula (b-1) es $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$.

545. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

5 puntos 539 a 543, en donde $-X^2$ de la fórmula (b-1) es $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$.

546. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 539 a 543, en donde $-X^2$ de la fórmula (b-1) es $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$.

547. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 539 a 543, en donde $-X^2$ de la fórmula (b-1) es $\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$.

10 548. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 547.

549. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 547 o la composición farmacéutica del punto 548 para uso como un medicamento.

15 550. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 549, en donde el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en (i) todas las formas de diabetes, (ii) obesidad, (iii) enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), (iv) enfermedad cardiovascular, (v) trastornos neurodegenerativos, (vi) enfermedad renal crónica (CKD), (vii) enfermedad renal diabética (DKD), (viii) enfermedad
20 arterial periférica (PAD) y/o (ix) insuficiencia cardíaca (HF).

551. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 549, en donde el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en síndrome X, aterosclerosis, infarto de

miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, lesión por reperfusión, derrame cerebral, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de arteria coronaria, hipertensión, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de pecho, derivación cardíaca y/o reoclusión de stent, claudicación intermitente (aterosclerosis obliterans), disfunción diastólica y/o disfunción sistólica; y reducción de la presión arterial, tal como reducción de la presión arterial sistólica.

552. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 549, en donde el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en dislipidemia y/o enfermedades donde uno o más de los siguientes resultados clínicos son el objetivo del tratamiento: disminución de los lípidos séricos totales; incremento de HDL; disminución de LDL pequeñas y densas; disminución de VLDL; disminución de triglicéridos; disminución de colesterol; disminución de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibición de la generación de apolipoproteína A (apo(A)).

553. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 549, en donde el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

554. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 549, en donde el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de intervalo medio (HFmrEF) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF).

555. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 549, en donde el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

556. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 549, en donde el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en obesidad y/o trastornos de la

alimentación, donde uno o más de los siguientes resultados clínicos son el objetivo del tratamiento: disminuir la ingesta de alimentos, incrementar el gasto de energía, reducir el peso corporal, suprimir el apetito, inducir saciedad.

5 557. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso de cualquiera de los puntos 549 a 556, en donde el tratamiento en donde el tratamiento es un cotratamiento con uno o más fármacos adicionales.

10 558. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 557, en donde el uno o más fármacos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en inótrópos, bloqueadores de receptor beta adrenérgico, inhibidores de HMG-CoA reductasa, antagonistas de receptor de angiotensina II, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de canal de calcio, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, diuréticos, bloqueadores de receptor de aldosterona, bloqueadores de receptor de endotelina, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidor de CETP, relaxina, inhibidores de PCSK9, inhibidores de BNP y NEP, análogos de GLP-1, 15 insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de SGLT2.

559. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de cualquiera de los puntos 550 a 558, en donde el tratamiento se combina con cirugía cardíaca.

20 560. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica de cualquiera de los puntos 1 a 547 o la composición farmacéutica del punto 548 para uso en el tratamiento de una enfermedad que se puede tratar con un agonista del receptor de GLP-1.

25 561. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 560, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en (i) todas las formas de diabetes, (ii) obesidad, (iii) enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), (iv) enfermedad cardiovascular, (v) trastornos neurodegenerativos, (vi) enfermedad renal crónica (CKD), (vii) enfermedad renal diabética (DKD), (viii) enfermedad arterial periférica (PAD) y/o (ix) insuficiencia cardíaca (HF).

30 562. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 560, en donde la enfermedad es enfermedad seleccionada del grupo que consiste en (i) todas las formas de diabetes, (ii) obesidad, (iii) enfermedad de

hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), (iv) enfermedad cardiovascular, (v) trastornos neurodegenerativos, (vi) enfermedad renal crónica (CKD), (vii) enfermedad renal diabética (DKD), (viii) enfermedad arterial periférica (PAD) y/o (ix) insuficiencia cardíaca (HF).

5 563. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 560, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, lesión por reperfusión, derrame cerebral, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de arterias
10 coronarias, hipertensión, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de pecho, derivación cardíaca y/o reoclusión de stent, claudicación intermitente (aterosclerosis obliterans), disfunción diastólica y/o disfunción sistólica; y reducción de la presión arterial, tal como reducción de la presión
15 arterial sistólica.

 564. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 560, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en dislipidemia y/o enfermedades en donde uno o más de los siguientes resultados clínicos son el objetivo del tratamiento: reducción de los lípidos séricos totales; incremento de
20 HDL; reducción de LDL pequeñas y densas; reducción de VLDL; reducción de triglicéridos; reducción de colesterol; reducción de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibición de la generación de apolipoproteína A (apo(A)).

 565. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 560, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que
25 consiste en enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

 566. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 560, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de intervalo medio (HFmrEF) e insuficiencia cardíaca con
30 fracción de eyección conservada (HFpEF).

 567. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 560, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que

consiste en enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

568. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 560, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que
5 consiste en obesidad y/o trastornos alimentarios, en donde uno o más de los siguientes resultados clínicos son el objetivo del tratamiento: disminución de la ingesta de alimentos, incremento del gasto de energía, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad.

569. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición
10 farmacéutica para uso de cualquiera de los puntos 560 a 568, en donde la enfermedad es un cotratamiento con uno o más fármacos adicionales.

570. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para uso del punto 569, en donde el uno o más fármacos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en inótrópos, bloqueadores de receptor beta adrenérgico,
15 inhibidores de HMG-CoA reductasa, antagonistas de receptor de angiotensina II, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de canal de calcio, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, diuréticos, bloqueadores de receptor de aldosterona, bloqueadores de receptor de endotelina, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidor de CETP, relaxina, inhibidores de PCSK9, inhibidores de BNP y NEP, análogos de GLP-1,
20 insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de SGLT2.

571. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de cualquiera de los puntos 560 a 568, en donde, el tratamiento se combina con cirugía cardíaca.

572. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los
25 puntos 1 a 547, en donde la distancia entre una porción AB¹- y -AB² es tal que son capaces de unirse a un dominio de unión de dos albúminas diferentes o a dos dominios de unión diferentes de la misma albúmina.

573. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los puntos 1 a 547, en donde la distancia entre una porción AB¹- y -AB² es tal que son capaces
30 de unirse a un dominio de unión de dos albúminas diferentes.

574. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los

puntos 1 a 547, en donde la distancia entre una porción AB¹- y -AB² es tal que son capaces de unirse a dos dominios de unión diferentes de la misma albúmina.

EJEMPLOS

Materiales y métodos

- 5 Todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales, excepto cuando se indique lo contrario.

El éster terc-butílico del ácido 17-((S)-1-terc-butoxicarbonil-3-{2-[2-({2-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxycarbonilmetoxi)-etoxi]etilcarbamoil}metoxi)etoxi]etilcarbamoil}propilcarbamoil) hepta-decanoico (nombre alternativo: terc-butil octadecanodioil-Glu(OEG-OEG-OSu)-OtBu) se preparó como se describe en WO2009022005 (ejemplo 4).

10

PEG-aminas funcionalizadas con maleimida MAL-PEG-NH₂, MW 1k (nombre alternativo: Mal-PEG(1kDa)-amina) y MAL-PEG-NH₂, MW 5k (nombre alternativo: Mal-PEG(5kDa)-amina) se compraron de Creative PEGWorks.

- 15 La resina [Aib8,Arg34]GLP-(7-37) en resina wang se prepara mediante síntesis peptídica de fase sólida usando una estrategia de grupo protector Fmoc estándar con la lisina en posición 26 protegida usando el grupo Mtt como se describe en WO2022096636 (ver Métodos generales para la preparación de los compuestos de la invención, páginas 36-39). Antes del uso, el grupo protector Fmoc N-terminal se remueve al tratar la resina 2 x 10 min
- 20 con

piperidina/DMF 1/4 (v/v).

Reacciones

En general, las reacciones se agitaron a temperatura ambiente y se monitorearon por LCMS.

- 25 **Purificación RP-HPLC**

Las purificaciones de RP-HPLC preparativa se realizaron con un controlador Waters 600 con un detector de doble absorbancia 2487, un sistema preparativo Agilent 1260 Infinity II o un sistema de gradiente preparativo Knauer Azura. Se usó una columna Waters XBridge

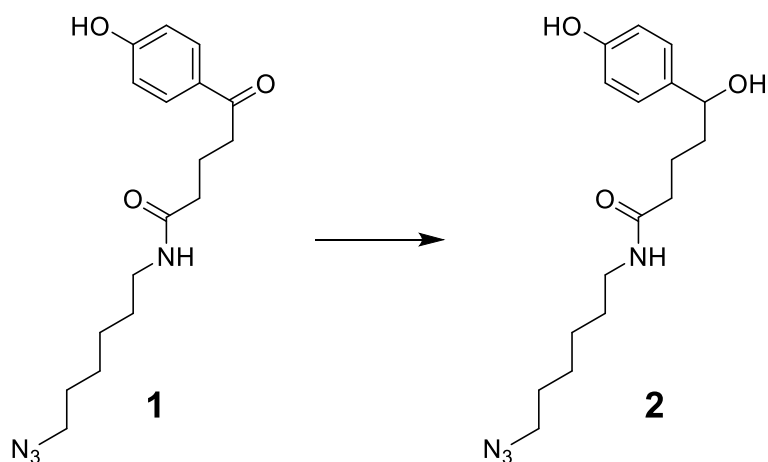
BEH300 Prep C18 10 μm , 150 x 30 mm o columna XSelect CSH Prep C18 10 μm 150 x 30 mm como fase estacionaria. Los productos se detectaron a 215 nm, 254 nm o 280 nm. Se usaron gradientes lineales del sistema de solvente A (agua que contiene 0,1 % de TFA v/v) y el sistema de solvente B (acetonitrilo que contiene 0,1 % de TFA v/v). Las fracciones de HPLC que contienen el producto se mezclaron y se liofilizaron si no se indica lo contrario.

Análisis de UPLC-MS

Se realizó LC de ultra-rendimiento analítico (UPLC)-MS en un sistema Waters Acquity o un Agilent 1290 Infinity II equipado con una columna Waters BEH300 C18 (2,1 x 50 mm, 1,7 μm de tamaño de partícula o 2,1 x 100 mm, 1,7 μm de tamaño de partícula) o con un XSelect CSH C18 (2,1 x 50 mm, 2,5 μm de tamaño de partícula); solvente A: agua que contiene 0,04 % de TFA (v/v), solvente B: acetonitrilo que contiene 0,05 % de TFA (v/v) acoplado a un Waters Micromass ZQ, Waters SQ Detector 2 o a un sistema Agilent Single Quad MS.

Ejemplo 1

Preparación de compuesto 2:

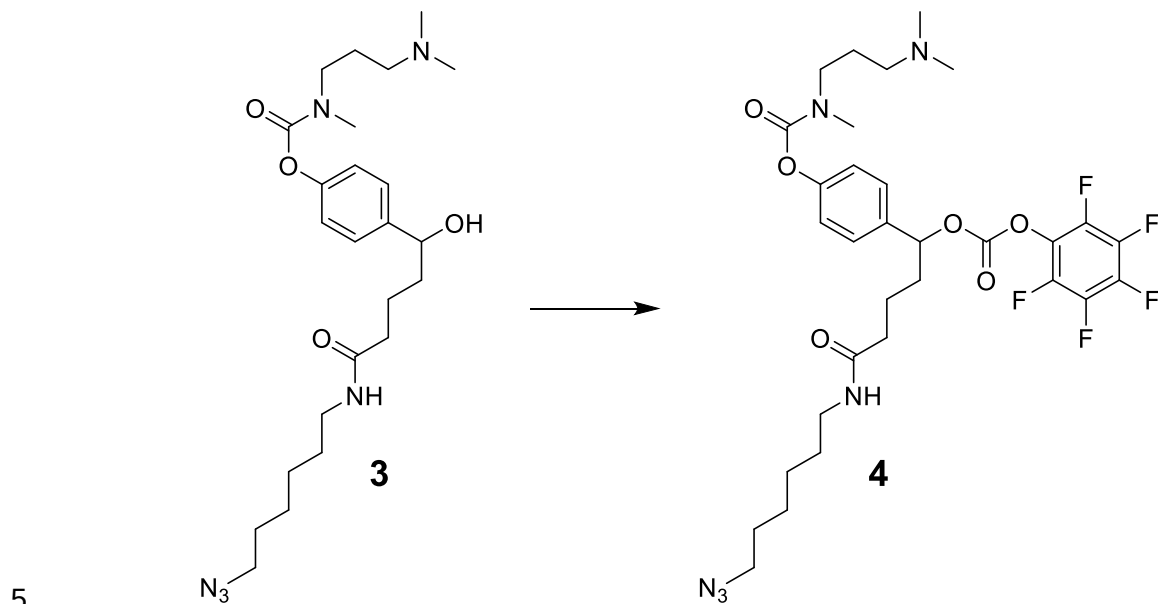


El ácido 5-(4-hidroxifenil)-5-oxopentanoico se prepara como se describe en WO2009133137 (ejemplo 4) y se combina con 6-azido-1-hexanamina (1 eq.) y Oxyma (1,2 eq.) en DMF. Se adiciona una solución de DCC (1,2 eq.) en DCM a la mezcla, que se agita durante 3 h. La mezcla se filtra y el filtrado se diluye con DCM antes de lavar secuencialmente con NaHCO₃ ac. entonces salmuera. Los compuestos volátiles se remueven al vacío, el material se purifica por cromatografía ultrarrápida de fase normal para dar **1**.

El compuesto **1** se disuelve en THF y se enfría en un baño de hielo tratado con LiBH₄

(2 eq.). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se extingue con AcOH. La solución se lava secuencialmente con NaHCO₃ sat. ac. y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, los compuestos volátiles se remueven al vacío para dar **2**.

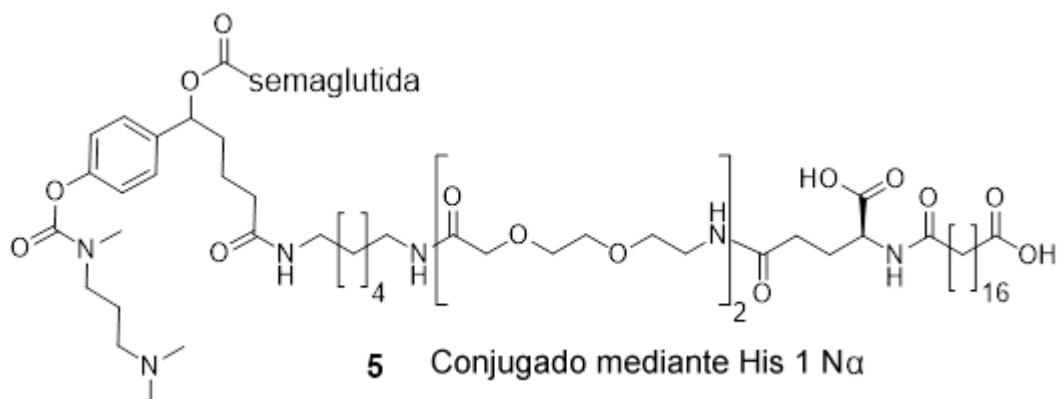
Preparación de compuesto 4:



Al fenol **2** en DCM se adicionan DIPEA (2,0 eq.) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,5 eq.). Después de agitar durante 45 min, se adiciona N,N,N'-trimetil-1,3-propanodiamina (1,25 eq.) y la mezcla se deja agitar durante 1 h. La reacción se extingue con TFA, el solvente se remueve al vacío in vacuo y el material crudo se purifica por prep-HPLC para dar **3**.

10 El alcohol **3** se disuelve en acetonitrilo y la solución se enfría en un baño de hielo. Entonces se adicionan DIPEA (5,0 eq.), carbonato de bis (pentafluorofenilo) (2,0 eq.) y DMAP (0,1 eq.) a la solución. Después de 90 min, la reacción se apaga con TFA, el solvente se remueve al vacío, y el material crudo se purifica por prep-HPLC para dar **4**.

Ejemplo 2

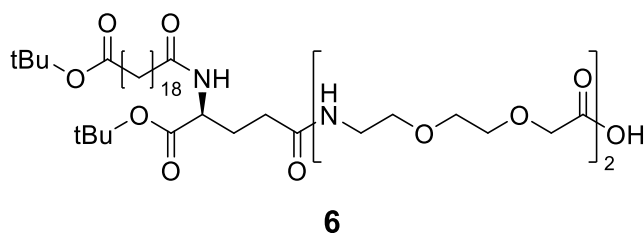


La resina [Aib8, Arg34]GLP-(7-37) en resina wang se suspende con **4** (1,5 eq.) y DIPEA (10 eq.) en DMF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h, entonces se lava con DMF (5 x). El grupo azida se reduce con TCEP (3,0 eq.) en DMF durante 2 h, y la

5 resina se agita con agua: DMF 1: 3 durante 1 h. La amina primaria entonces se funcionaliza con terc-butil octadecanodioil-Glu(OEG-OEG-OSu)-OtBu usando química de acoplamiento de péptidos en fase sólida estándar. El grupo protector Mtt en la lisina en la posición 26 se remueve selectivamente por tratamiento con HFIP/TIPS/DCM (75:2,5:22,5) (2 x 20 min), la resina se lava con DCM entonces DMF, entonces se trata con terc-butil octadecanodioil-Glu

10 (OEG-OEG-OSu)-OtBu (2,0 eq.) y DIPEA (5 eq.) en DMF. Después de agitar durante 2 h, el péptido se escinde con TFA/TIPS/agua/DTT (95:2:2:1) durante 2 h. La solución de escisión se adiciona a éter dietílico helado y se centrifuga. El precipitado se recolecta y se purifica por prep-HPLC para dar **5**.

Ejemplo 3:



15

El diácido C20 protegido con terc-butilo-γGlu-OEG-OEG-COOH **6** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en WO2020159949 (ver preparación 6 síntesis por el método 2).

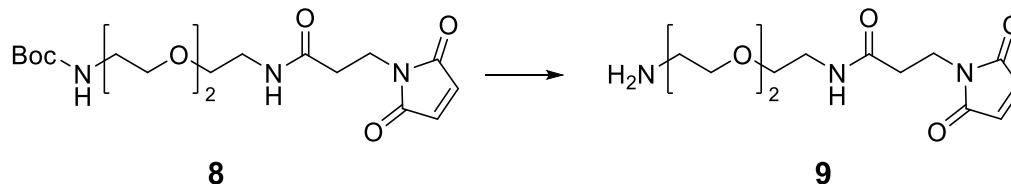
Ejemplo 4:

20

Preparación de compuesto 7:

Ejemplo 5:

Preparación de compuesto 9:



Compuesto **8**:

5 A una mezcla de éster NHS del ácido 3-(maleimido)propiónico (59,0 mg, 1,1 eq, 221 μ mol) y N-Boc-2,2'-(etilendioxi)diethylamina (50,0 mg, 1,0 eq, 201 μ mol) en acetonitrilo (1,0 ml) se adicionó DIPEA (28,6 mg, 38,6 μ l, 1,1 Eq, 221 μ mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 35 min, la reacción se extinguió por la adición de TFA (30 μ L) y agua (1 mL). El producto se purificó por RP-HPLC preparativa para dar **8**.

10 Rendimiento 76,4 mg (95 %)

MS: m/z , 400,43 = $[M+H]^+$, (calculado $[M+H]^+$ = 400,45)

Compuesto **9**:

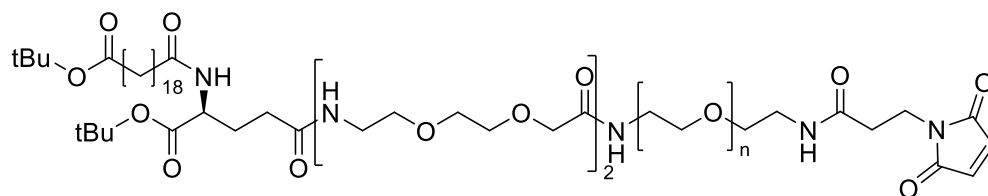
15 A una solución de **8** (153,1 mg, 1,0 eq, 0,383 mmol) en DCM (2,0 ml) se adicionó TFA (1,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se diluyó con DCM (4,0 ml) y el solvente se removió a presión reducida. El producto crudo se mezcló con acetonitrilo/agua 1:1 (4,0 mL) y se liofilizó para dar **9** como sal de TFA.

Rendimiento 164 mg (103 %, sal de TFA)

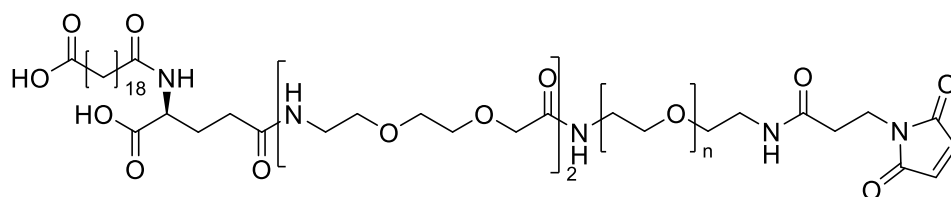
MS: m/z , 300,32 = $[M+H]^+$, (calculado $[M+H]^+$ = 300,33)

Ejemplo 6:

20 Preparación de compuestos **13-15**:



10: n = 2
11: n = ca. 23
12: n = ca. 108



13: n = 2
14: n = ca. 23
15: n = ca. 108

Compuestos **10** y **11**:

A una solución del ácido graso **6** en acetonitrilo se adicionó dic y DMAP. Después de 5 min, se adicionó la respectiva Mal-PEG-amina (1,0 eq) como solución en acetonitrilo. La solución de reacción se agitó a ta y se monitoreó por LCMS. Al finalizar, el producto se purificó por RP-HPLC preparativa.

Síntesis de **10**: **9** (6,5 mg), **6** (2,8 eq), DIC (4,1 eq), DMAP (0,5 eq): rendimiento: 5,7 mg (31 %)

MS: m/z 1178,09 = $[M+Na]^+$, (calculado $[M+Na]^+ = 1178,47$)

Síntesis de **11**: Mal-PEG(1 kDa)-amina (21,5 mg), **6** (1,2 eq), DIC (2,0 eq), DMAP (0,3 eq): rendimiento: 11,3 mg (31 %)

Compuesto **12**:

A una solución del ácido graso **6** (79,5 mg, 0,091 mmol, 3,0 eq) en acetonitrilo (1,0 ml) se adicionó TSTU (27,4 mg, 0,091 mmol, 3,0 eq) y DIPEA (21,1 μ L, 15,7 mg, 0,121 mmol, 4,0 eq). Después de 70 min se adicionaron Mal-PEG(5kDa)-amina (150 mg, 0,030 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (15,8 μ L, 11,8 mg, 0,091 mmol, 3,0 eq). Después de 70 min adicionales, la reacción

se extinguió por la adición de TFA (16 4 μ L) y se purificó por HPLC preparativa para dar **12**.

Rendimiento: 99,5 mg (57 %)

Compuestos **13 – 15**:

5 El material de partida respectivo se disolvió en DCM y se adicionó el mismo volumen de TFA. La solución de reacción se agitó a ta y se monitoreó por LCMS. En la finalización, el solvente se removió a presión reducida y el producto se purificó por RP-HPLC preparativa.

Síntesis de **13**: **10** (5,7 mg): rendimiento: 3,9 mg (76 %, sal de TFA)

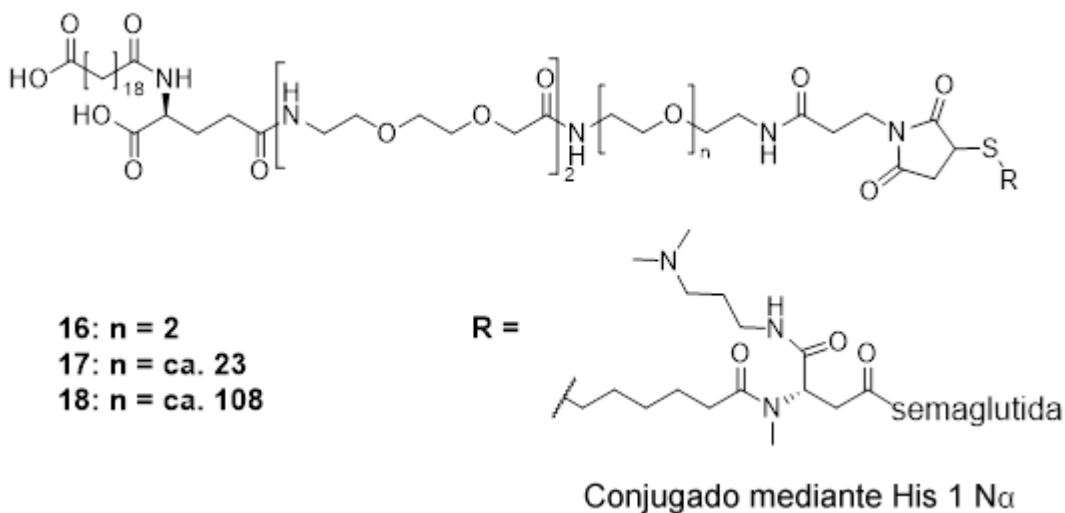
MS: m/z , 1044,02 = $[M+H]^+$, (calculado $[M+H]^+ = 1044,26$)

Síntesis de **14**: **11** (11,3 mg): rendimiento: 7,1 mg (66 %, sal de TFA)

10 Síntesis de **15**: **12** (99,5 mg): rendimiento: 70,1 mg (72 %, sal de TFA)

Ejemplo 7:

Preparación de los compuestos **16 – 18**:



15 Se adicionó un exceso de la maleimida respectiva en acetonitrilo/agua a una solución de **7** (1,0 eq) en acetonitrilo/agua. El pH de la reacción se ajustó por la adición de amortiguador de fosfato de sodio a pH 7,4. La solución de reacción se agitó a ta y se monitoreó por LCMS. En la finalización, la reacción se acidificó con TFA. El producto se purificó por RP-HPLC preparativa.

Síntesis de **16**: 1,5 eq **13** (3,9 mg): rendimiento: 13,3 mg (91 %, sal de TFA)

MS: m/z 1376,63 = $[M+4H]^{4+}$, (calculado $[M+4H]^{4+}$ = 1376,10)

Síntesis de **17**: 1,2 eq **14** (5,8 mg): rendimiento: 15,8 mg (94 %, sal de TFA)

Síntesis de **18**: 1,5 eq **15** (22,1 mg): rendimiento: 21,8 mg (80 %, sal de TFA)

5 Ejemplo 8: Estudio PK en ratas Sprague Dawley

El objetivo del estudio fue determinar las características PK de **16**, **17** y **18** cuando se administró una vez por vía IV a la rata Sprague Dawley macho adulta.

El diseño de estudio se muestra en la tabla 1. Las muestras de sangre se procesaron a plasma y se proporcionaron para el análisis PK de la semaglutida liberada.

10 Tabla 1: Diseño de estudio

(La dosis está en mg equivalentes de semaglutida/kg)

Grupo	Artículo de prueba	n	Dosis (mg/kg)	Puntos de tiempo de muestreo de sangre (horas después de la dosis)
1	16	3	0,45	0,25, 3, 8, 24, 36, 48, 60, 72, 120, 168 y 264
2	17	3	0,45	0,25, 3, 8, 24, 36, 48, 60, 72, 120, 168 y 264
3	18	3	0,45	0,25, 3, 8, 24, 36, 48, 60, 72, 120, 168 y 264

Ejemplo 9: Análisis PK de semaglutida liberada de los compuestos **16**, **17** y **18** en ratas Sprague Dawley

15 La PK de semaglutida liberada de **16**, **17** y **18** se determinó después de la administración IV de **16**, **17** y **18** a ratas de acuerdo con el estudio descrito en el ejemplo 8.

Las muestras de sangre se recolectaron de todos los animales de acuerdo con la tabla

1. Las muestras de plasma se analizaron para semaglutida.

La semaglutida liberada de **16**, **17** y **18** se cuantificó en plasma K₃EDTA de rata Sprague Dawley mediante LC-MS/MS después de la precipitación de proteínas plasmáticas. Las muestras que contenían semaglutida se pipetearon en los pozos de una placa de 96 pozos, seguido de la adición de estándar interno (d₈-semaglutida). La precipitación de proteínas plasmáticas se llevó a cabo usando una mezcla de acetonitrilo y agua (85/15, v/v). El precipitado se centrifugó a 4 °C y una fracción del sobrenadante se transfirió a una nueva placa de 96 pozos, se evaporó a sequedad bajo una corriente de nitrógeno calentado y se reconstituyó en agua que contenía ácido fórmico al 0,2 %.

La cromatografía se realizó en una columna analítica Waters Acquity UPLC Peptide BEH C18 (tamaño de partícula 1,7 µm; tamaño de poro 300 Å; dimensiones de columna 50 x 2,1 mm). Se usó agua (grado UPLC) que contiene ácido fórmico al 0,1 % (v/v) como fase móvil A y acetonitrilo (grado UPLC) con ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil B. Se realizó un monitoreo de reacción múltiple (MRM) para semaglutida y el estándar interno y la cuantificación se basaron en el área del pico y la regresión lineal con ponderación de 1/x².

Un resumen de los parámetros PK medios para semaglutida liberada de **16**, **17** y **18** en plasma de rata se muestra a continuación en la tabla 2.

Tabla 2: Resumen de los parámetros PK medios de semaglutida liberada de **16**, **17** y **18** en plasma de rata en el estudio descrito en el ejemplo 8.

Grupo de dosis	Artículo de prueba	ROA	Nivel de dosis (µg/kg)	C _{máx} (ng/mL) ^a	t _{máx} (h) ^b	t _{último} (h) ^b	AUC _{última} (h*ng/ml) ^a	t _{1/2} (h) ^a
1	16	IV	450	49±1,5	24	120	3.200±380	31±3,0
2	17	IV	450	54±3,1	24	120	3.500±82	33±1,6
3	18	IV	450	72±6,8	24	168	5.400±310	41±1,1

^a valor medio ±SD; ^b valor medio

Abreviaturas:

Ac acetilo

	Aib	Ácido 2-aminoisobutírico
	aq	acuoso
	Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
5	DCM	diclorometano
	DIC	N,N'-Diisopropilcarbodiimida
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
10	DTT	ditiotreitól
	eq.	equivalente
	FA	ácido graso FA
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
15	HFIP	hexafluoroisopropanol
	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	Mal	maleimida
	MS	espectrometría de masas
	Mtt	4-metiltritol
20	NHS	N-hidroxisuccinimida
	Oxyrna	éster etílico de ácido ciano-hidroxiiminoacético
	PEG	polietilenglicol

	prep-HPLC	cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento
	ROA	Vía de administración
	RP	fase inversa
	rt	temperatura ambiente
5	sat	saturado
	TCEP	tris(2-carboxietil)fosfina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	PUNTAS	TRIISOPROPILSILANO
10	TSTU	Tetrafluoroborato de O-[N-Succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	UPLC-MS de masas	Cromatografía líquida de ultra rendimiento acoplada a espectrometría